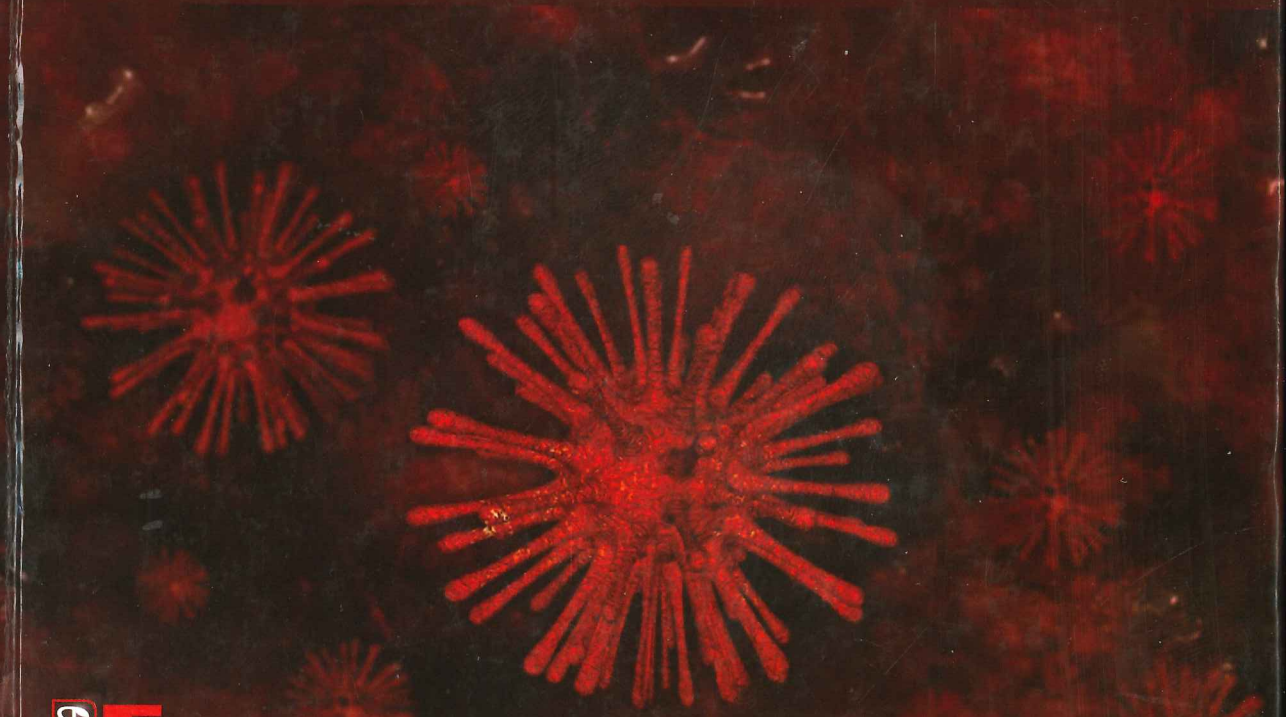
vol. 2

Tratat de BOLI INFECȚIOASE

sub redacția
EMANOIL CEAUȘU



Editura Medicală

Sub redacția
Prof. Dr. **Emanoil CEAUȘU**

Tratat de BOLI INFECȚIOASE

VOL. 2

EDITURA MEDICALĂ
București, 2020

Coperta: Florina Alexe

© Editura Medicală, 2020
„Toate drepturile editoriale asupra ediției românești aparțin în exclusivitate Editurii Medicale. Publicația este protejată integral de legislația internă și internațională. Orice valorificare a conținutului în afara limitelor acestor legi și a permisiunii editorilor este interzisă și pasibilă de pedeapsă. Acest lucru este valabil pentru orice reproducere – integrală sau parțială, indiferent de mijloace (multiplicări, traduceri, microfilmări, precum și la stocarea și prelucrarea în sistem electronic)."

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României
Tratat de boli infecțioase / sub red. prof. dr. Emanoil Ceauşu - Ed. centenar. – București: Editura Medicală, 2018 -
vol.
ISBN 978-973-39-0847-0
Vol. 2. - 2020 - Conține bibliografie. - ISBN 978-973-39-0877-7

I. Ceauşu, Emanoil (coord.)

616

CNI CORESI
Tipărit la C.N.I. „CORESI" S.A.

Redactor: **Dr. Irina BELOIU**
Corectori: **Corina GHINOIU, Mihaela ALEXANDRESCU**
Secretar de redacție: **Maria Elena NEAMȚ**
Tehnoredactor: **Florina ALEXE**

LISTA DE AUTORI

Abagiu Adrian – Medic primar boli infecţioase, Institutul Naţional de Boli Infecţioase „Prof. dr. Matei Balş" Bucureşti.

Alecu Mihail – Prof. univ. dr. Facultatea de Medicină Universitatea „Titu Maiorescu" Bucureşti, medic primar dermatovenerologie, alergologie şi imunologie clinică, cercetător ştiinţific gr. I., Doctor în medicină, Spitalul Clinic de Boli Infecţioase şi Tropicale „Dr.Victor Babeş" Bucureşti.

Benea Vasile – Medic primar dermatovenerologie, cercetător ştiinţific principal gr. I, Spitalul Clinic de Boli Infecţioase şi Tropicale „Dr. Victor Babeş" Bucureşti.

Beuran Mircea – Prof. univ. dr. UMF „Carol Davila" Bucureşti, medic primar chirurgie generală, Spitalul Clinic de Urgenţă Bucureşti.

Butacu Alexandra-Irina – Asist. univ. dr. UMF „Carol Davila" Bucureşti, cercetător dermatovenerologie, Spitalul Clinic Colentina Bucureşti.

Carp Codruţa Georgiana – Medic rezident boli infecţioase anul III, Institutul Naţional de Boli Infecţioase „Prof. dr. Matei Balş" Bucureşti.

Ceauşu Emanoil – Prof. univ. dr. UMF „Carol Davila" Bucureşti, medic primar boli infecţioase, Spitalul Clinic de Boli Infecţioase şi Tropicale „Dr. Victor Babeş" Bucureşti.

Checheriţă Ionel Alexandru – Prof. univ. dr. UMF „Carol Davila" Bucureşti, medic primar nefrologie Clinica de Nefrologie şi dializă, Spitalul Clinic de Urgenţă „Sf. Ioan" Bucureşti.

Cireşă Alexandra – Medic rezident boli infecţioase anul III, Institutul Naţional de Boli Infecţioase „Prof. dr. Matei Balş" Bucureşti.

Ciubotaru Cezar Ionuţ – Medic rezident chirurgie generală anul V, Spitalul Clinic de Urgenţă Bucureşti.

Cojocaru Inimioara Mihaela – Șef de lucrări dr. UMF „Carol Davila" București, medic primar neurologie, Spitalul Clinic Colentina București.

Coman Gabriela – Biolog, cercetător științific, doctor în medicină, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr.Victor Babeș" București.

Cristea Ștefan – Prof. univ. dr. UMF „Carol Davila" București, medic primar, Clinica de Ortopedie și traumatologie, Spitalul Clinic de Urgență „Sf. Pantelimon" București.

Cucu Cristina – Medic rezident dermatovenerologie, Secția Clinică Dermatologie II, Spitalul Clinic Colentina București.

Cupșa Augustin Mircea – Prof. univ. dr. UMF Craiova, medic primar boli infecțioase, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Pneumoftiziologie „Victor Babeș" Craiova.

David Cristiana – Șef de lucrări dr. UMF „Carol Davila" București, medic primar medicină internă și nefrologie, Clinica de Nefrologie și dializă, Spitalul Clinic de Urgență „Sf. Ioan" București.

Diaconescu Iulian – Conf. univ. dr. UMF Craiova, medic primar boli infecțioase, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Pneumoftiziologie „Victor Babeș" Craiova.

Dumitru Irina Magdalena – Conf. univ. dr. Facultatea de Medicină, Universitatea „Ovidiu" Constanța, medic primar boli infecțioase, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase Constanța.

Florescu Simin-Aysel – Conf. univ. dr. UMF „Carol Davila" București, medic primar boli infecțioase, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș" București.

Geavlete Bogdan – Conf. univ. dr. UMF „Carol Davila" București, medic primar urologie, Clinica de Urologie, Spitalul Clinic de Urgență „Sf. Ioan" București.

Geavlete Petrișor – Prof. univ. dr. UMF „Carol Davila" București, medic primar urologie, Clinica de Urologie, Spitalul Clinic de Urgență „Sf. Ioan" București.

Georgescu Dragoș – Conf. univ. dr. UMF „Carol Davila" București, medic primar urologie, Clinica de Urologie, Spitalul Clinic de Urgență „Sf. Ioan" București.

Georgescu Simona Roxana – Prof. univ. dr. UMF „Carol Davila" București, medic primar dermatologie, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș" București.

Gherlan George Sebastian – Asist. univ. dr. UMF „Carol Davila" București, medic primar boli infecțioase, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș" București.

Giubelan Lucian – Asist. univ. dr. UMF Craiova, medic primar boli infecţioase, Spitalul Clinic de Boli Infecţioase şi Pneumoftiziologie „Victor Babeş" Craiova.

Groşeanu Florin Silviu – Asist. univ. dr. UMF „Carol Davila" Bucureşti, medic primar ortopedie-traumatologie, Clinica de Ortopedie, Spitalul Clinic de Urgenţă „Sf. Pantelimon" Bucureşti.

Halichidis Stela – Conf. univ. dr. Facultatea de Medicină, Universitatea Ovidiu Constanţa, medic primar boli infecţioase, Spitalul Clinic de Boli Infecţioase Constanţa.

Hristea Adriana – Conf. univ. dr. UMF „Carol Davila" Bucureşti, medic primar boli infecţioase, Institutul Naţional de Boli Infecţioase „Prof. dr. Matei Balş" Bucureşti.

Iacob Gabriel – Prof. univ. dr. UMF „Carol Davila" Bucureşti, medic primar neurochirurgie, Clinica de Neurochirurgie, Spitalul Universitar de Urgenţă Bucureşti.

Iacob Simona Alexandra – Şef de lucrări dr. UMF „Carol Davila" Bucureşti, medic primar boli infecţioase, Institutul Naţional de Boli Infecţioase „Prof. dr. Matei Balş" Bucureşti.

Ianache Irina – Medic specialist boli infecţioase, Spitalul Clinic de Boli Infecţioase şi Tropicale „Dr. Victor Babeş" Bucureşti.

Jugulete Gheorghe – Şef de lucrări dr. UMF „Carol Davila" Bucureşti, medic primar boli infecţioase, Institutul Naţional de Boli Infecţioase „Prof. dr. Matei Balş" Bucureşti.

Lazăr Dragoş Ştefan – Asist. univ. dr. UMF „Carol Davila" Bucureşti, medic primar boli infecţioase, Spitalul Clinic de Boli Infecţioase şi Tropicale „Dr. Victor Babeş" Bucureşti.

Luca Mihaela Cătălina – Prof. univ. dr. UMF „Grigore T. Popa" Iaşi, medic primar boli infecţioase, Spitalul Clinic de Boli Infecţioase „Sf. Parascheva" Iaşi.

Macovei Mioara-Laura – Asist. univ. dr. UMF „Carol Davila" Bucureşti, medic primar oftalmolog, Clinica de Oftalmologie, Spitalul Universitar de Urgenţă Militar Central „Carol Davila" Bucureşti.

Malciolu Radu-Alexandru – Medic specialist oftalmolog, Clinica „AMA OPTIMEX".

Malciolu-Nica Maria-Alexandra – Medic specialist oftalmolog, Spitalul Clinic de Boli Infecţioase şi Tropicale „Dr. Victor Babeş" Bucureşti.

Muntean Monica – Şef de lucrări dr. UMF „Iuliu Haţieganu" Cluj-Napoca, medic primar boli infecţioase, Spitalul Clinic de Boli Infecţioase Cluj-Napoca.

Mureşan Simona – Medic primar boli infecţioase, Spitalul Clinic de Boli Infecţioase Cluj-Napoca.

Negoiță Valentina Mădălina – Medic rezident chirurgie generală anul III, Spitalul Clinic de Urgență București.

Negruțiu Lucian – Prof. univ. dr. Universitatea de Vest „Vasile Goldiș" Arad, Facultatea de Medicină, medic primar boli infecțioase, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase Timișoara.

Niculae Andrei – Conf. univ. dr. UMF „Carol Davila" București, medic primar medicină internă și nefrologie, Clinica de Nefrologie și Dializă, Spitalul Clinic de Urgență „Sf. Ioan" București.

Niculescu Dan – Asist. univ. dr. UMF „Carol Davila" București, medic primar endocrinologie, Institutul Național de Endocrinologie „C.I. Parhon" București.

Oprea Cristiana – Conf. univ. dr. UMF „Carol Davila" București, medic primar boli infecțioase, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș" București.

Oproiu Ioan Alexandru – Prof. univ. dr., medic primar gastroenterologie și hepatologie, Spitalul Clinic de Urgență „Prof. dr. Agrippa Ionescu" București.

Poiană Cătălina – Prof. univ. dr. UMF „Carol Davila" București, medic primar endocrinologie, Institutul Național de Endocrinologie „C.I. Parhon" București.

Peride Ileana – Șef de lucrări dr. UMF „Carol Davila" București, medic primar nefrologie, Clinica Nefrologie și Dializă, Spitalul Clinic de Urgență „Sf. Ioan" București.

Popescu Cristina – Conf. univ. dr. UMF „Carol Davila" București, medic primar boli infecțioase, Institutul Național de Boli Infecțioase „Prof. dr. Matei Balș" București.

Rugină Sorin – Prof. univ. dr. Facultatea de Medicină, Universitatea „Ovidiu" Constanța, medic primar boli infecțioase, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase Constanța.

Sălăvăstru Carmen Maria – Prof. univ. dr. UMF „Carol Davila" București, medic primar dermatovenerologie, Compartimentul Dermatologie Copii, Spitalul Clinic Colentina București.

Săndulescu Oana – Conf. univ. dr. UMF „Carol Davila" București, medic primar boli infecțioase, Institutul Național de Boli Infecțioase „Prof. dr. Matei Balș" București.

Streinu-Cercel Adrian – Prof. univ. dr. UMF „Carol Davila" București, medic primar boli infecțioase, Institutul Național de Boli Infecțioase „Prof. dr. Matei Balș" București.

Streinu-Cercel Anca – Conf. univ. dr. UMF „Carol Davila" Bucureşti, medic primar boli infecţioase, Institutul Naţional de Boli Infecţioase „Prof. dr. Matei Balş" Bucureşti.

Şendrea Adelina-Maria – Medic specialist dermatovenerologie, Nucleul de Cercetare Dermatologie, Spitalul Clinic Colentina Bucureşti.

Ştefan Ion – Şef de lucrări dr. Facultatea de Medicină Universitatea „Titu Maiorescu" Bucureşti, medic primar boli infecţioase, Spitalul Universitar de Urgenţă Militar Central „Carol Davila" Bucureşti.

Tampa Mircea Ştefan – Şef de lucrări dr. UMF „Carol Davila" Bucureşti, medic primar dermatovenerologie, Spitalul Clinic de Boli Infecţioase şi Tropicale „Dr. Victor Babeş" Bucureşti

Ţiplică George-Sorin – Prof. univ. dr. UMF „Carol Davila" Bucureşti, medic primar dermatovenerologie, Secţia Clinică Dermatologie II Spitalul Clinic Colentina Bucureşti.

Zaiţ Mihaela – Medic specialist dermatovenerologie, Spitalul de Urgenţă „Elena Beldiman" Bârlad.

Cuprins

SEPSISUL – *Oana Săndulescu, Anca Streinu-Cercel, Adrian Streinu-Cercel* 773

INFECȚII ALE SISTEMULUI NERVOS 791
Encefalite infecțioase 791
Encefalite acute infecțioase – *Dragoș Ștefan Lazăr, Emanoil Ceauşu* 791
Encefalite acute infecțioase în funcție de etiologie – *Irina Ianache, Dragoș Ștefan Lazăr, Emanoil Ceauşu* 806
Encefalite postinfecțioase și postvaccinale – *Irina Ianache, Cristiana Oprea* 835
Meningite infecțioase – *Augustin Mircea Cupșa, Lucian Giubelan, Iulian Diaconescu* .. 851
Forme etio-clinice de infecții meningeale 870
Infecții localizate ale sistemului nervos central – *Simona Alexandra Iacob, Gabriel Iacob* 915
Abcesul cerebral 915
Empiemul subdural 934
Abcesul epidural (extradural) cranian 937
Abcesul epidural spinal 938
Abcese spinale intramedulare 942
Tromboflebite intracraniene supurate 942
Mielopatii infecțioase – *Inimioara Mihaela Cojocaru* 947
Aspecte generale 947
Mielopatii virale 958
Mielopatii bacteriene 967
Principii generale de tratament 975
Neuropatii infecțioase – *Inimioara Mihaela Cojocaru* 984
Neuropatii infecțioase virale 985
Neuropatii infecțioase bacteriene 1004
Neuropatii infecțioase parazitare 1014
Sindromul Guillain-Barré – *Inimioara Mihaela Cojocaru* 1023
Infecții la pacienții cu intervenții neurochirurgicale – *Simona Alexandra Iacob, Gabriel Iacob* 1050

INFECȚII ALE GLANDELOR ENDOCRINE – *Dan Niculescu, Cătălina Poiană* 1057
Infecțiile glandei hipofize 1057
Infecțiile glandei tiroide 1060
Tiroidita acută 1060
Tiroidita subacută 1062

Infecțiile glandelor suprarenale 1067
Tuberculoza suprarenală 1068
Sindromul Waterhouse-Friderichsen 1069
Infecțiile fungice ale suprarenalelor 1069
Infecția cu Cytomegalovirus a suprarenalelor 1070

INFECȚII OCULARE – *Maria-Alexandra Malciolu-Nica, Radu-Alexandru Malciolu, Mioara-Laura Macovei* 1073
Generalități 1073
Infecții de pol anterior 1074
Conjunctivitele 1074
Keratitele infecțioase 1078
Infecții și inflamații intraoculare 1086
Endoftalmitele 1086
Uveitele 1088
Infecțiile țesutului moale 1096
Orjeletul 1096
Chalazionul 1097
Celulita preseptală 1097
Celulita orbitară sau postseptală 1098
Dacriocistita 1100

INFECȚII ALE CAVITĂȚII ORALE, GÂTULUI ȘI CAPULUI – *Simona Mureșan* 1103
Infecții odontale și parodontale 1103
Infecții cervicofaciale 1106
Infecții cervicofaciale odontogene 1107
Infecții cervicofaciale neodontogene 1115

INFECȚII ALE TRACTULUI DIGESTIV 1119
Infecția cu Helicobacter pylori – *Ioan Alexandru Oproiu* 1119
Boli diareice infecțioase – Aspecte generale – *Cristina Popescu, Codruța Georgiana Carp, Alexandra Cireșă* 1127
Toxiinfecțiile alimentare – *Irina Magdalena Dumitru, Sorin Rugină* 1144
Botulismul – *Irina Magdalena Dumitru, Monica Muntean* 1157
Botulismul bioagresiv (terorist) 1169
Dizenteria bacteriană – *Gheorghe Jugulete* 1171
Enterocolita cu Escherichia coli – *Mihaela Cătălina Luca* 1185
Enterocolita cu Salmonella – *Ion Ștefan* 1193
Enterocolita cu Campylobacter – *Ion Ștefan* 1196
Enterocolita cu Yersinia – *Ion Ștefan* 1199
Holera – *Simin-Aysel Florescu* 1201
Gastroenterite virale – *Dragoș Ștefan Lazăr, Emanoil Ceaușu* 1212
Gastroenterita cu Rotavirus 1212
Gastroenterita cu Norovirus 1222
Gastroenterita cu Sapovirus 1228
Gastroenterita cu Adenovirus 1230
Gastroenterita cu Astrovirus 1232
Enterocolita cu fungi – *Mihaela Cătălina Luca, Irina Ianache* 1234

Enterocolita cu protozoare 1240
Enterocolita cu Giardia – *Mihaela Cătălina Luca* 1240
Enterocolita cu Cryptosporidium – *Mihaela Cătălina Luca* 1242
Enterocolita cu alte protozoare – *Irina Ianache, Emanoil Ceauşu* 1246
Dizenteria amibiană – *Simin-Aysel Florescu* 1265
Diareea călătorului – *Adriana Hristea* 1272

INFECŢII INTRAABDOMINALE 1283
Peritonite – *Monica Muntean* 1283
Peritonite primare 1283
Peritonite secundare şi terţiare 1289
Pertonite secundare dializei peritoneale 1294
Supuraţii intraabdominale localizate 1297
Diverticulita – *Monica Muntean* 1297
Tiflita – *Monica Muntean* 1300
Apendicita – *Monica Muntean* 1302
Abcese parenchimatoase – *Irina Ianache, Monica Muntean* 1304
Infecţii ale căilor biliare 1315
Colangita acută – *Mircea Beuran, Cezar Ionuţ Ciubotaru* 1315
Colecistita acută – *Mircea Beuran, Valentina Mădălina Negoiţă* 1325

INFECŢII ALE TRACTULUI URINAR ŞI PROSTATEI 1333
Infecţii ale tractului urinar – *Cristiana David, Ileana Peride, Andrei Niculae, Ionel Alexandru Checheriţă* 1333
Prostatitele – *Petrişor Geavlete, Dragoş Georgescu, Bogdan Geavlete* 1364

INFECŢII CU TRANSMITERE SEXUALĂ 1381
Sifilisul – *Alexandra-Irina Butacu, George-Sorin Ţiplică* 1381
Limfogranulomatoza veneriană – *Simona Roxana Georgescu, Mircea Ştefan Tampa, Vasile Benea* 1418
Infecţiile genitale cu Chlamydia trachomatis serotipurile D-K – *Simona Roxana Georgescu, Mircea Ştefan Tampa, Vasile Benea* 1426
Infecţia anogenitală cu papillomavirusuri umane – *Alexandra-Irina Butacu, Mihaela Zaiţ, George-Sorin Ţiplică* 1435
Gonoreea – *Vasile Benea, Simona Roxana Georgescu, Mircea Ştefan Tampa* 1460
Vaginite – *Mihail Alecu, Gabriela Coman* 1481
Vaginoza bacteriană – *Gabriela Coman* 1481
Vaginita trichomoniazică – *Mihail Alecu* 1483
Vulvovaginita candidozică – *Mihail Alecu, Gabriela Coman* 1487
Balanita candidozică – *Mihail Alecu, Gabriela Coman* 1489
Infecţia genitală cu virusul Herpes simplex – *Adelina-Maria Şendrea, Cristina Cucu, Carmen Maria Sălăvăstru, George-Sorin Ţiplică* 1489

INFECŢIILE PELVISULUI FEMININ – *Monica Muntean* 1517
Infecţiile asociate sarcinii (intra-partum, post-partum, post-avort) 1517
Infecţiile post-intervenţii ginecologice 1521
Boala inflamatorie pelvină 1522

INFECȚII OSTEOARTICULARE – *Florin Silviu Groșeanu, Ștefan Cristea* 1525
Osteomielita 1525
Osteomielita acută hematogenă 1525
Osteomielita subacută hematogenă 1532
Osteomielita cronică 1533
Spondilodiscita 1537
Spondilodiscitele nespecifice 1540
Spondilodiscitele specifice 1541
Artrita infecțioasă 1544

INFECȚII ALE SISTEMULUI LIMFATIC – *Stela Halichidis, Irina Ianache* 1553
Limfadenopatia localizată și generalizată 1553
Limfangita 1561

INFECȚII ÎN SITUAȚII PARTICULARE 1567
Infecții la pacienții asplenici sau cu hiposplenism – *George Sebastian Gherlan* 1567
Infecții la utilizatorii de droguri pe cale intravenoasă – *Adrian Abagiu* 1579
Infecții asociate dispozitivelor medicale – *Lucian Negruțiu* 1584

SEPSISUL

Oana Săndulescu, Anca Streinu-Cercel, Adrian Streinu-Cercel

Prezentare generală (definiții). Sepsisul este caracterizat printr-un răspuns generalizat și disproporționat al gazdei la prezența unei infecții, cu instalarea unei disfuncții de organ cu risc vital. Astfel, definiția actuală de sepsis, revizuită în 2016, presupune întrunirea a 2 criterii: *a)* infecție și *b)* disfuncție de organ la distanță (altul decât focarul infecțios inițial).

Pentru obiectivarea disfuncției de organ, definiția actuală Sepsis-3 propune utilizarea scorului SOFA [Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment], calculat pe baza parametrilor descriși în Tabelul I, care evaluează sistemele respirator, cardiovascular, nervos central, funcția hepatică, funcția renală și coagularea. Pentru diagnosticul de sepsis este necesară agravarea scorului SOFA cu cel puțin 2 puncte față de evaluarea inițială, de dinainte de debutul sepsisului. [1]. La pacienții fără comorbidități, scorul SOFA inițial se presupune a fi zero. Un scor SOFA ≥2 indică risc de mortalitate de circa 10%. [1]

TABELUL I Calculul scorului SOFA [Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment]

Sistem/Scor	0	1	2	3	4
Respirator					
PaO_2/FIO_2, mmHg (kPa)	≥400 (≥53,5)	300-399 (40-53,4)	200-299 (26,7-39)	100-199 (13,3-26,6) cu suport respirator	<100 (<13,3) cu suport respirator
Coagulare					
Trombocite $\times 10^3/mm^3$	≥150	100-149	50-99	20-49	<20
Funcție hepatică					
Bilirubină, mg/dl	<1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	>12,0

TABELUL I *Continuare*

Cardiovascular					
	Presiunea medie arterială ≥70 mmHg	Presiunea medie arterială <70 mmHg	Dopamină <5 sau dobutamină indiferent de doză*	Dopamină 5,1-15 sau epinefrină ≤0,1 sau norepinefrină ≤0,1*	Dopamină >15 sau epinefrină >0,1 sau norepinefrină >0,1*
Sistem nervos central					
Scor Glasgow coma scale	15	13-14	10-12	6-9	<6
Funcție renală					
Creatinină, mg/dl	<1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9	>5,0
sau					
Diureză, ml/zi				<500	<200

* Dozele pentru agenții adrenergici sunt redate în μg/kg/min pentru o durată minimă de o oră. (Tabel tradus și adaptat cu permisiunea Springer Nature Customer Service Centre GmbH: Springer, Intensive Care Med, Vincent J.L., Moreno R., Takala J., Willatts S., De Mendonça A., Bruining H., Reinhart C.K., Suter P.M., Thijs L.G., The SOFA – Sepsis-related Organ Failure Assessment – score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine, copyright 1996.) [2]

Deoarece răspunsul din sepsis al organismului gazdă este disproporționat față de injuria inițială, se instalează sindromul de răspuns inflamator sistemic (SIRS), fiind astfel angrenate mecanisme proinflamatorii și antiinflamatorii (*compensatory anti-inflammatory response syndrome* – CARS) prin sinteza în exces de citokine specifice. Întregul proces ia astfel proporții, ducând la instalarea unei disfuncții de organ la distanță față de situsul inițial de infecție. Această disfuncție de organ este determinată de procesul infecțios și nejustificată prin altă etiologie (insuficiența renală din boala cronică de rinichi nu reprezintă criteriu de sepsis, decât dacă funcția renală s-a deteriorat brusc, suplimentar, de exemplu prin mecanism de hipoperfuzie tisulară). Coexistența SIRS și CARS a fost definită ca sindrom de răspuns antagonic (*mixed antagonist response syndrome* – MARS).

Șocul septic constă în hipotensiune arterială refractară la echilibrarea hidrovolemică prin soluții cristaloide. Pentru a întruni definiția de șoc septic hipotensiunea trebuie să fie indusă de sepsis și să nu aibă o altă etiologie.

Sindromul de disfuncție multiplă de organ (*multiple organ dysfunction syndrome* – MODS) și *sindromul de insuficiență multiplă de organ* (*multisystem organ failure* – MSOF) sunt caracterizate prin deteriorarea progresivă a homeostaziei organismului.

Istoric. Definiția anterioară a sepsisului presupunea doar existența unei infecții suspectate sau demonstrate și prezența SIRS [3], caracterizat prin două sau mai multe dintre următoarele criterii:

- febră (>38°C) **sau** hipotermie (<36°C);
- tahicardie (alură ventriculară >90/min);
- polipnee (frecvență respiratorie >20/min **sau** $PaCO_2$<32 mmHg);
- leucocitoză (>12 000/μl) **sau** leucopenie (<4 000/μl). [4,5]

În acest context, aproape orice infecție putea fi considerată „sepsis", de exemplu o angină de etiologie bacteriană poate asocia febră și leucocitoză, situație în care vechea definiție ar fi putut clasifica eronat simpla angină drept sepsis.

Din acest motiv, definiția a fost revizuită pentru a îngloba disfuncția de organ (care pe sistemul vechi era criteriu pentru „sepsis sever"). Mai mult decât atât, nici orice disfuncție de organ nu este neapărat criteriu de sepsis, de exemplu insuficiența respiratorie din infecțiile de tract respirator denotă o formă severă sau o complicație a pneumoniei, și nu sepsis.

În concluzie, elementul cheie din definiția sepsisului este reprezentat de răspunsul aberant **sistemic** al organismului la injuria infecțioasă, și anume de o disfuncție de organ la distanță față de focarul septic inițial.

Etiologie. Etiologia sepsisului este, prin definiție, infecțioasă, sepsisul putând fi determinat de orice agent patogen bacterian, fungic, viral, dar și de paraziți, protozoare. Totodată, sepsisul poate apărea ca urmare a răspunsului disproporționat al organismului gazdă la eliberarea în circulația sistemică a unei cantități de endotoxine bacteriene, cel mai frecvent fiind vorba despre lipopolizaharidele din componența peretelui bacililor Gram negativi. [6]. Este deosebit de importantă orientarea promptă înspre un diagnostic etiologic sau măcar spre natura agentului infecțios, deoarece șansa de supraviețuire depinde în mod direct de începerea unei terapii adecvate încă din prima oră de la diagnosticare sau de la instalarea șocului. Astfel, este necesară investigarea pacientului în vederea identificării unui focar infecțios, a porții de intrare și implicit a stabilirii etiologiei (bacteriene, fungice etc.).

Epidemiologie. Epidemiologia sepsisului se suprapune peste epidemiologia agentului etiologic. Sursa de infecție, calea de transmitere și receptivitatea populației sunt caracteristice fiecărei specii bacteriene, fungice, virale etc. în parte. Incidența sepsisului este raportată ca fiind 436 per 100 000 de locuitori în SUA [7], însă diferă în funcție de localizarea focarului infecțios inițial. O meta-analiză a ierarhizat focarul infecțios inițial ca fiind în principal respirator, urmat de intraabdominal, altele, urinar, țesuturi moi, cateter intravenos (i.v.). [8]

Totodată, incidența sepsisului este mai mare la pacienții vârstnici [9], tarați, cu multiple comorbidități, precum și la pacienții cu status post-splenectomie, alte deficite de sistem imun, tratament imunosupresor sau alți factori specifici de risc.

Patogenie. Organismul uman are la dispoziție o multitudine de mecanisme pentru controlul infecțiilor. După contactul cu microorganismul cauzal, inițial este activat un status proinflamator, care în etapa precoce constă în activarea SIRS, în speță febră, leucocitoză, tahicardie, polipnee. Acest status proinflamator stă sub semnul *tumor necrosis factor* (TNF) și al interleukinelor (IL)-1 (în special IL-1β) și IL-12, și este rapid contrabalansat de răspunsul antiinflamator caracterizat prin IL-4, IL-6, IL-10, IL-13, IL1Ra, *transforming growth factor* (TGF)-β și al altor citokine. [8]. Eliberarea în exces a acestor mediatori pro- și antiinflamatori a fost denumită sugestiv „furtuna de citokine" *(cytokine storm).*

Sepsisul constă în perturbarea echilibrului dintre aceste două tipuri de răspuns la infecție, adesea cu accentuarea, în mod paradoxal, a statusului antiinflamator [8], și cu așa-numita pareză imună [10], care permite accelerarea procesului de invazie microbiană, cu eliberarea de toxine (de exemplu, superantigene pentru bacteriile Gram pozitive, lipopolizaharide pentru bacilii Gram negativi), care amplifică răspunsul gazdei la injurie și pot induce inclusiv instalarea insuficienței de organ la distanță, prin mecanism de vasoconstricție a vaselor mici de la nivel visceral.

Tot în cadrul răspunsului de fază acută, alături de mecanismele specifice antimicrobiene și antiinflamatorii, au fost descrise și mecanisme de termoreglare, modificări hemodinamice cu scăderea rezistenței vasculare sistemice, status procoagulant (care, pe de o parte, limitează progresia procesului infecțios, dar, pe de altă parte, poate fi factor cauzal al insuficienței de organ), activare plachetară cu potențială coagulare intravasculară diseminată și un răspuns metabolic care menține sau crește glicemia (pentru a asigura nutriția celulară) și care pune la dispoziție ficatului aminoacizii necesari sintetizării proteinelor de fază acută și gluconeogenezei. [8]

Sepsisul antamează totodată și o pleiadă de modificări neuroendocrine, dintre care cele mai bine descrise sunt CIRCI (*critical illness-related corticosteroid insufficiency* – insuficiență corticosteroidiană asociată patologiilor cu status critic) prin mecanism de epuizare a axei hipotalamo-hipofizaro-suprarenale, statusul hiperglicemic și disfuncția tiroidiană, prin dereglarea axei hipotalamo-hipofizaro-tiroidiene. [11]

Clinică. Sepsisul nu prezintă un tablou clinic clasic care să poată fi categorisit ca fiind forma obișnuită de boală și respectiv diferențiat de forme ușoare sau severe, forme atipice etc.

Manifestările clinice sunt dominate de procesul infecțios inițial, cu agravare progresivă sau bruscă, însoțită de SIRS, și de instalarea disfuncției/insuficienței de organ, iar tabloul poate fi diferit în funcție de caracteristicile pacientului. De exemplu, un pacient cu o vârstă înaintată poate fi mai puțin reactiv, cu omiterea febrei din tabloul clinic, pe când

la copii polipneea și tahicardia pot fi răspunsuri obișnuite la infecție și nu neapărat elemente înalt predictive pentru SIRS. [8]. Totodată, existența comorbidităților poate dicta evoluția, localizarea focarului infecțios inițial, poarta de intrare, agentul patogen probabil (de exemplu, la un pacient splenectomizat sunt mai frecvente infecțiile cu germeni încapsulați, precum pneumococul, meningococul sau Haemophilus influenzae, motiv pentru care este recomandată profilaxia prin vaccinare la această categorie de pacienți). Prezența unui deficit imun preexistent poate, de asemenea, să favorizeze dobândirea unei infecții, transformarea acesteia în sepsis sau prognosticul și supraviețuirea.

Anamneza și examenul clinic sunt extrem de importante deoarece pot contribui la stabilirea focarului infecțios inițial și a porții de intrare, informații care pot permite orientarea spre o anumită etiologie și instaurarea unui tratament adecvat, dar și evaluarea riscului de transmitere și implicit a contagiozității pacientului în vederea implementării de măsuri de precauție suplimentare față de cele universale (purtarea de mănuși, mască, ochelari de protecție sau chiar costum complet, în funcție de gradul de risc al agentului patogen suspicionat).

Complicații. Prin definiție, sepsisul în sine reprezintă o complicație a unui proces infecțios. Prin răspunsul aberant sistemic al organismului, pot fi afectate mai multe aparate și sisteme (de exemplu, prin mecanism de hipoperfuzie), cu instalarea MODS/MSOF și cu creșterea semnificativă a riscului de deces.

O meta-analiză a ierarhizat situsul insuficienței principale de organ din cadrul sepsisului, rețeaua vasculară fiind printre primele afectate, cu instalarea hipotensiunii, fiind urmată de sistemul renal (oligurie/anurie cu retenție azotată), nervos central (confuzie, agitație, obnubilare, encefalopatie), respirator (insuficiență respiratorie cu necesitatea ventilației asistate), hematologic (anemie severă, neutropenie, trombocitoză/trombopenie), hepatic (coagulopatie, icter și, mai rar, insuficiență hepatică francă), imun (disfuncție imună cu facilitarea reactivării infecțiilor virale latente) [8], metabolic (hiperglicemie, acidoză metabolică), tulburări de coagulare (status procoagulant, coagulare intravasculară diseminată, fibrinoliză) etc.

Evoluție și prognostic. Evoluția și prognosticul imediat al sepsisului depind în mod esențial de natura agentului etiologic și de localizarea și natura focarului infecțios inițial și a porții de intrare. De exemplu, în sepsisul de etiologie bacteriană, prognosticul este rezervat în absența diagnosticării rapide însoțite de izolarea agentului patogen și de începerea promptă a tratamentului antimicrobian adecvat. În șocul septic, datele din literatură arată faptul că riscul de deces crește cu 7,6% cu fiecare oră după instalarea hipotensiunii și până la începerea unui tratament etiologic corect [12], prima oră după diagnosticarea sepsisului fiind denumită

golden hour, deoarece instituirea unui tratament etiologic adecvat în acest interval reduce dramatic rata de mortalitate. [13]

Disfuncția/insuficiența de organ din sepsis pare să aibă un substrat biochimic mai degrabă decât unul anatomic, având caracter reversibil după limitarea procesului infecțios, în majoritatea cazurilor. A fost descrisă însă apariția sindromului „post-sepsis" la circa 6-18 luni după episodul infecțios inițial. Acesta însumează un set complex de simptome neuropsihice, dar și de modificări fiziopatologice asociate cu un risc crescut de deces, reinternare în spital sau un nou episod infecțios în primul an după sepsis. Riscul crescut pentru o nouă infecție poate deriva dintr-un cumul de factori, precum alterarea microbiomului și implicit a funcției sale de apărare antiinfecțioasă, cuplat cu un mecanism de tip anergie limfocitară secundară reziduală. [14]

Tot la pacienții cu un istoric de sepsis a fost raportată o incidență crescută comparativ cu populația generală a evenimentelor cardiovasculare, în special în primul an după episodul de sepis, posibil relaționată de un status proinflamator rezidual, care angrenează mecanisme de ateroscleroză accelerată. [14]

Sindromul post-sepsis poate asocia și deficite cognitive autoraportate, care au fost și ele puse pe seama unei persistențe pe termen lung a unei inflamații reziduale la nivel de sistem nervos central. [14]. Simptomatologia neuropsihică include dificultăți în citire/scriere și realizarea activităților cotidiene, precum și oboseală, tulburări de somn, anxietate și depresie. [15]. Acest cumul de tulburări reziduale poate afecta calitatea vieții, însă acești factori par a fi direct dependenți de statusul pre-sepsis, în special în ceea ce privește existența comorbidităților [14], și sunt prezenți și la alți pacienți care au necesitat îngrijiri specifice terapiei intensive pentru altceva decât sepsis (sindromul „post-terapie intensivă"), riscul fiind mai mare la pacienții vârstnici, de sex feminin sau care au necesitat ventilație mecanică pe o perioadă mai lungă. [16]. Totodată, în decurs de 24 de luni după externare, majoritatea pacienților raportează o ameliorare a simptomatologiei și o creștere a calității vieții. [16]

Diagnostic. Diagnosticul derivă din definiția sepsisului și presupune prezența unei infecții severe, cu instalarea disfuncției de organ la distanță, cu potențial risc vital. Scorul SOFA (descris în Tabelul I) poate fi utilizat pentru obiectivarea disfuncției de organ, având o aplicabilitate înaltă în special în serviciile de terapie intensivă. În situațiile în care nu sunt disponibile date suficiente pentru calcularea SOFA, poate fi utilizat la adulți scorul quick SOFA (qSOFA), în cadrul căruia se alocă câte un punct pentru fiecare dintre următorii 3 parametri:

- frecvența respiratorie ≥22 respirații/minut;
- tensiunea arterială sistemică ≤100 mmHg;
- alterarea statusului mental. [1]

Pentru scoruri qSOFA de 2-3 este recomandată investigarea aprofundată a pacientului și monitorizarea frecventă pentru obiectivarea eventualelor disfuncții de organ, precum și consultarea serviciului de terapie intensivă pentru un eventual transfer, dacă acesta este necesar. [1]. După stabilirea diagnosticului de sindrom, pasul următor constă în identificarea agentului etiologic și a focarului infecțios inițial, ținând cont de considerente clinice, epidemiologice și examinări de laborator sau imagistice.

Examenul clinic este extrem de important, deoarece orientează demersul diagnostic necesar identificării focarului infecțios, cu stabilirea testelor de laborator și imagistice necesare. Semne și simptome sugestive pentru un focar infecțios includ: tuse, expectorație, junghi toracic; durere sau distensie abdominală, modificarea scaunului; disurie; cefalee, fotofobie, redoare de ceafă; sufluri cardiace tipice pentru endocardită; plăgi, infecții de țesut cutanat sau celular subcutanat sau semne celsiene caracteristice artritei septice; existența de catetere urinare sau i.v. etc. [17]. Examenul clinic poate releva totodată instalarea unei afectări de organ, de exemplu: edemele pot fi sugestive pentru o afectare renală, icterul pentru afectare hepatică, confuzia, agitația, obnubilarea pot indica afectarea sistemului nervos central, apariția de petești poate fi expresia unei coagulopatii etc.

Diagnosticul epidemiologic poate fi extrem de sugestiv, în funcție de natura agentului patogen, de exemplu asocierea unui simptom de tip rinoree în preambulul unui tablou de meningită (cefalee, fotofobie, redoare de ceafă) după contactul cu un pacient cu meningită, în absența profilaxiei prin purtare de mască sau a profilaxiei antibiotice post-expunere, poate orienta înspre *Neisseria meningitidis* ca agent patogen.

Teste de laborator și investigații imagistice: acestea au rolul de a identifica atât focarul inițial de infecție (de exemplu, prin ecografie, endoscopie, radiografie, CT, RMN etc. după caz), cât și agentul etiologic, prin efectuarea de teste serologice, identificarea de antigene sau anticorpi specifici, cultivarea în condiții aerobe și anaerobe, pe medii specifice pentru bacterii și fungi, a produselor patologice disponibile, de exemplu: 3 seturi de hemoculturi recoltate în puseu febril (excepție endocardita, în care bacteriemia este continuă, deci probabilitatea de identificare a agentului patogen este mai mare) prin puncții venoase cu localizare diferită, urocultură cu sumar de urină și examen Stansfeld Webb, coproculturi cu examen coprocitologic și alte produse patologice, precum: exsudate nazofaringiene, spută, plăgi, lichid cefalorahidian, lichid sinovial etc. Identificarea agentului patogen se poate efectua direct din produsul patologic prin teste rapide de tip latex-aglutinare sau după cultivarea în laborator, prin teste biochimice, fluorescență/colorimetrie (Vitek, bioMérieux, Marcy L'Étoile, France), spectrometrie de masă (MALDI-TOF, Bruker, Germania) etc. Totodată, teste de tip PCR simplex sau multiplex pot fi

realizate direct din produsul patologic, fără a mai fi necesară izolarea în prealabil a agentului patogen.

Alături de testele de laborator uzuale (hemogramă, biochimie, coagulare etc.), determinarea profilului inflamator (viteza de sedimentare a hematiilor, fibrinogen, proteina C reactivă), a produșilor de degradare a fibrinei (PDF) și a unor biomarkeri precum procalcitonina, trebuie evaluați și parametrii specifici pentru evaluarea instalării unei disfuncții de organ, de exemplu cei incluși în scorul SOFA, precum și:

- saturația periferică în oxigen;
- lactatul seric;
- echilibrul acido-bazic etc.

Diagnostic diferențial. Diagnosticul diferențial presupune în primul rând stabilirea etiologiei infecțioase. Acest lucru este extrem de important, deoarece SIRS poate apărea și secundar unui politraumatism sau unor arsuri extinse, fără implicarea unui agent infecțios, situație în care se ia în discuție reechilibrarea pacientului, fără necesitatea instituirii unui tratament antimicrobian în absența unei infecții bacteriene/fungice. În vederea identificării agentului patogen este necesară căutarea porții de intrare și a punctului de plecare (focarul infecțios inițial).

Tratament. Tratamentul sepsisului înglobează considerente de ordin etiologic, patogenic, simptomatic, igieno-dietetic și de susținere a funcțiilor vitale. Principalii factori care ghidează alegerea tratamentului sunt agentul etiologic și localizarea procesului infecțios inițial, precum și posibila poartă de intrare. În tratamentul sepsisului trebuie respectați cei 4 D ai tratamentului antimicrobian: *right Drug, right Dose, De-escalation, right Duration*, în speță: medicamentul adecvat, prescris în doză adecvată, pe durată adecvată și cu dezescaladarea tratamentului în momentul identificării agentului etiologic cu determinarea profilului său de susceptibilitate la antimicrobiene. [18]. În tratamentul de primă intenție al sepsisului este necesară acoperirea antimicrobiană maximală, în funcție de scorul Carmeli, cu dezescaladarea ulterioară a terapiei, deoarece riscul de mortalitate crește în absența unui tratament adecvat instituit încă din primele ore.

Tratamentul etiologic al sepsisului trebuie început cât mai repede după diagnosticare, ideal în prima oră, iar calea de administrare de elecție este i.v. Deoarece stabilirea etiologiei este extrem de importantă, trebuie efectuată recoltarea de probe în vederea analizei microbiologice înainte de inițierea tratamentului antimicrobian, cu condiția ca starea pacientului să o permită. Tratamentul antimicrobian trebuie să aibă spectru larg și să acopere potențialele microorganisme implicate în etiologia sepsisului.

Ghidurile internaționale de tratament prezintă recomandări privind tratamentul antibiotic de primă linie în funcție de localizarea procesului

infecțios inițial, astfel încât să asigure acoperirea agenților patogeni probabili. [19]. Este extrem de importantă însă și evaluarea riscului fiecărui pacient de a face infecții cu germeni ce au dezvoltat rezistență la antibiotice și cunoașterea profilului local de susceptibilitate la antimicrobiene. Un instrument extrem de util în tratamentul infecțiilor severe este scorul Carmeli, calculat pe baza următoarelor criterii [20]:

A. Contactul cu sectorul sanitar în ultimele 6 luni:
   1 punct: Fără contact.
   2 puncte: Contact fără proceduri invazive.
   3 puncte: Contacte repetate cu proceduri invazive.
B. Tratament antimicrobian în ultimele 6 luni:
   1 punct: Fără tratament antimicrobian.
   2 puncte: Cu tratament antimicrobian.
C. Caracteristicile pacientului:
   1 punct: Tânăr/fără comorbidități.
   2 puncte: Vârstnic/cu comorbidități.
   3 puncte: Pacient cu imunodepresie.

Pentru stabilirea scorului Carmeli se ia în considerare valoarea cea mai mare obținută la oricare dintre cele trei categorii. Valoarea finală a scorului poate fi 1, 2 sau 3. În funcție de scorul Carmeli pot fi alese următoarele tipuri de antibiotice [21]:

- Carmeli 1 (germeni cu profil potențial normal de susceptibilitate – infecții dobândite în comunitate):
  - betalactamine (ampicilină, amoxicilină ± acid clavulanic, cefalosporine de generația a II-a sau a III-a);
  - fluorochinolone (levofloxacin, moxifloxacin) per os;
  - macrolide.
- Carmeli 2 (germeni potențial rezistenți la antibiotice – infecții posibil asociate îngrijirilor medicale):
  - betalactamine (cefalosporine de generația a III-a sau a IV-a, ertapenem);
  - fluorochinolone (levofloxacin, moxifloxacin) per os sau i.v.;
  - macrolide;
  - linezolid/vancomicină/teicoplanină, ceftarolină (pentru activitatea sa anti-stafilococ auriu rezistent la meticilină – MRSA);
  - aminoglicozide.
- Carmeli 3 (germeni potențial multirezistenți la antibiotice – infecții posibil nozocomiale):
  - imipenem, meropenem;
  - aminoglicozide;
  - fluorochinolone (moxifloxacin, levofloxacin) i.v.;
  - cefalosporine de generația a III-a sau a IV-a cu activitate pe *Pseudomonas aeruginosa* (cefepim, cefpirom);

- colistin;
- linezolid/vancomicină/teicoplanină/ceftarolină (pentru activitatea sa anti-MRSA);
- macrolide.

În funcție de riscul implicării unor bacili Gram negativi nonfermentativi (de exemplu, *Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii*) se alege generația de carbapenem. În infecțiile la pacienți cu scor Carmeli 3, agentul etiologic poate fi încadrat în una din trei categorii. *1)* Agentul etiologic poate fi un bacil Gram negativ nonfermentativ, de exemplu *P. aeruginosa* multirezistent, context în care este indicată utilizarea unui carbapenem de generația a II-a (imipenem sau meropenem) sau cefalosporină cu activitate pe P. aeruginosa. La acestea se poate adăuga terapie cu colistin în doză adecvată, conform datelor prezentate în literatura de specialitate. [22]. *2)* Infecții cu bacili Gram negativi, alții decât cei nonfermentativi: meropenem sau imipenem, în nici un caz cefalosporină de generația a III-a, deoarece este foarte probabil vorba de infecție cu un bacil secretor de ESBL (*extended-spectrum beta-lactamases*). *3)* A treia categorie este cea a etiologiei potențiale cu stafilococ meticilino-rezistent, situație în care terapia de elecție este cu linezolid/vancomicină/teicoplanină/ceftarolină (pentru activitatea sa anti-MRSA).

Ertapenemul este un carbapenem de generația I, fără activitate pe P. aeruginosa, și poate fi utilizat în infecțiile în care nu este probabilă implicarea acestuia (la scor Carmeli 2), având avantajul că nu pune o presiune suplimentară de rezistență.

La pacienții cu internare în secțiile de terapie intensivă (TI) se ia în calcul implicarea unor germeni multirezistenți. În infecțiile cu debut în primele 5 zile în TI este mai probabil implicat stafilococul rezistent la meticilină (iar indicația de tratament presupune administrarea de vancomicină, teicoplanină, linezolid sau ceftarolină – pentru activitatea sa anti-MRSA); în infecțiile cu debut după 5 zile în TI sunt mai probabil implicați germenii Gram negativi nonfermentativi multirezistenți, precum Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii (indicația de tratament fiind meropenem ± colistin), dar și fungii.

În infecțiile stafilococice, un studiu recent a analizat virulența tulpinilor bacteriene, identificând trei caracteristici asociate semnificativ statistic cu un risc mai mare de infecții invazive [23]:

- prezența tetradelor pe frotiu în microscopie optică;
- pattern de aderență de tip agregativ pe frotiu;
- rezistența la meticilină.

Pentru fiecare dintre aceste elemente, se alocă un punct. Scorul maxim este 3, asociat cu infecții invazive, cu evoluție fulminantă, scorurile mai mici fiind sugestive mai degrabă pentru o infecție trenantă, cu formare de biofilm. [Fig. 1 și Fig. 2]. [23]

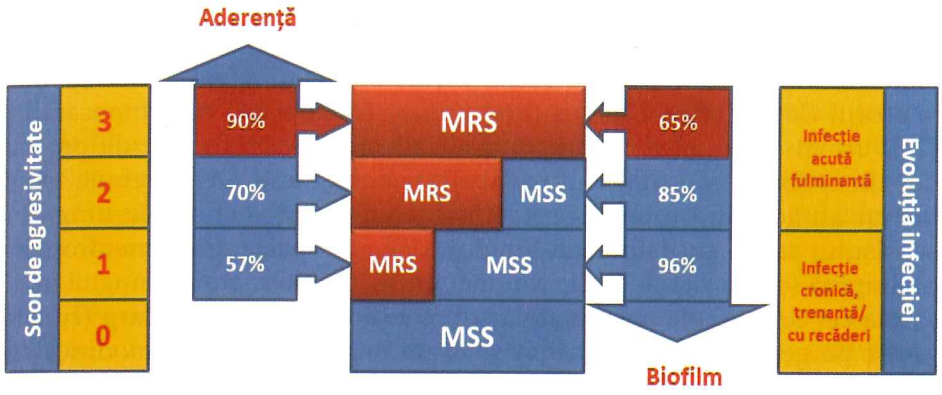


Fig. 1. Scorul de agresivitate stafilococică. MRS – stafilococ rezistent la meticilină, MSS – stafilococ susceptibil la meticilină. Coloana de aderență prezintă procentul tulpinilor cu index de aderență înalt (>80%) pe liniile celulare HEp-2. Coloana de biofilm prezintă procentul tulpinilor cu capacitate de a forma biofilm. Un scor de agresivitate stafilococică (SAS) de 1 este predictiv pentru aderență scăzută la celulele eucariote și formare importantă de biofilm, cu un risc de aproximativ 10 ori mai înalt de recădere după tratament. Un scor de 3 este predictiv pentru citoaderență înaltă și formare scăzută de biofilm. Scorul diferențiază astfel între infecțiile cronice cu formare de biofilm și risc de recurență (scoruri de 0 și 1) și infecțiile cu evoluție acută fulminantă (scoruri 2 și 3). [Figură retipărită din Microbial Pathogenesis, Vol. 102. În Săndulescu O., et al (eds.), Comparative evaluation of aggressiveness traits in staphylococcal strains from severe infections versus nasopharyngeal carriage, copyright 2016, p. 45-53, cu permisiunea Elsevier.] [23]

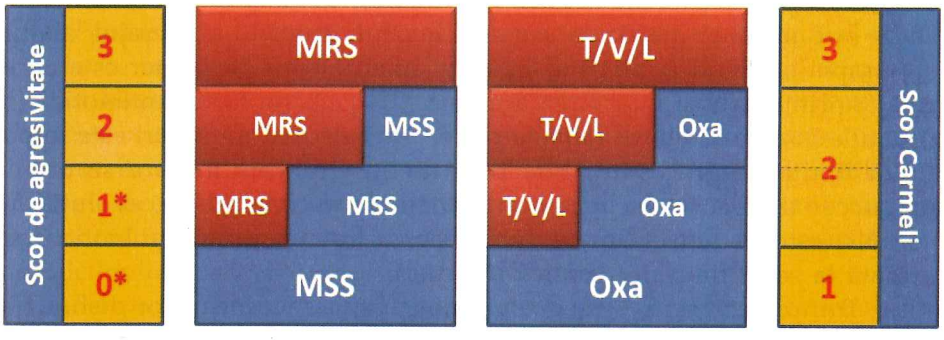


Fig. 2. Scorul de agresivitate stafilococică versus scorul Carmeli. MRS – stafilococ rezistent la meticilină, MSS – stafilococ susceptibil la meticilină, T – teicoplanină, V – vancomicină, L – linezolid, Oxa – oxacilină. Un scor Carmeli 1 sugerează susceptibilitate păstrată la antimicrobiene; un scor Carmeli 2 sugerează potențială rezistență la antimicrobiene; un scor Carmeli 3 sugerează potențială rezistență multiplă.

* Pentru scoruri de agresivitate de 0 sau 1 trebuie luată în calcul adăugarea în schema terapeutică a unui antimicrobian cu activitate antibiofilm (de exemplu, rifampicină, ciprofloxacin, claritromicină, dalbavancin etc.). [Figură retipărită din Microbial Pathogenesis, Vol. 102. În Săndulescu O., et al, Comparative evaluation of aggressiveness traits in staphylococcal strains from severe infections versus nasopharyngeal carriage, copyright 2016, p. 45-53, cu permisiunea Elsevier.] [23]

În ceea ce privește tratamentul infecțiilor fungice, fluconazolul este indicat exclusiv la un scor Carmeli-like 1 (care presupune faptul că pacientul nu are istoric recent de administrare a acestui agent antifungic), de la scorul Carmeli-like 2 în sus fiind indicat tratamentul cu echinocandine [24], urmat eventual de procesul de dezescaladare în funcție de profilul de susceptibilitate al fungului izolat. Tratamentul antifungic trebuie administrat atunci când este suspectată sau confirmată o etiologie fungică a sepsisului sau o suprainfecție fungică, dar și la pacienții cu neutropenie prelungită (cu durată de 5 zile sau mai mult), cu internare prelungită în TI, sau la cei cu evoluție nefavorabilă sub antibiotice de spectru larg (cu acoperire pe germeni Gram pozitivi și Gram negativi cu profil modificat de susceptibilitate, inclusiv cei secretori de ESBL-uri). [25]

Tratamentul antimicrobian trebuie reevaluat zilnic, în funcție de evoluția clinică și paraclinică [25], iar evaluarea eventualelor disfuncții de organ trebuie efectuată în fiecare oră. [17]. După primele 72 de ore, în funcție de identificarea focarului infecțios inițial și, respectiv, a agentului etiologic, precum și a susceptibilității specifice, se recomandă dezescaladarea tratamentului antimicrobian, cu înlocuirea antibioticelor de spectru larg cu un tratament țintit, care să fie activ pe germenii izolați și să aibă o biodisponibilitate și o penetrare tisulară care să asigure respectarea parametrilor de farmacocinetică și farmacodinamică specifici localizării focarului infecțios (de exemplu, doză dublă de ceftriaxonă în meningită). Totodată, este importantă și asanarea focarului infecțios principal (sau a eventualelor determinări septice secundare), de exemplu în cazul unui abces este indicată incizia, evacuarea, lavajul, drenajul și meșajul, alături de terapia antibiotică, pe când în cazul unei infecții de cateter este necesară suprimarea sau înlocuirea acestuia [23], sub protecție antibiotică (în situațiile în care cateterul rămâne pe loc, de cele mai multe ori este imposibilă limitarea procesului infecțios, iar în situațiile în care se obține un succes terapeutic exclusiv prin tratament antimicrobian, evoluția favorabilă este de scurtă durată, întreruperea tratamentului antibiotic fiind urmată la scurt timp de recidiva infecției).

Tratamentul patogenic presupune cuparea mecanismelor disfuncționale din sepsis sau din șocul septic și poate include tratament antiinflamator (nonsteroidian sau steroidian), anticoagulant, antifibrinolitic, antipiretic etc.

Tratamentul simptomatic este și el individualizat în funcție de localizarea focarului infecțios inițial și de simptomatologia asociată.

Tratamentul igieno-dietetic include măsuri de nutriție (de elecție enterală), profilaxia trombozei venoase profunde și a escarelor prin mobilizarea și repoziționarea frecventă a pacientului.

Susținerea funcțiilor vitale este individualizată și poate presupune intubarea și ventilația mecanică, dializa, MARS *(molecular adsorbents*

recirculation system) etc., iar în șoc constă în principal în reechilibrarea volemică și hidroelectrolitică sau în administrarea de vasopresoare ca suport hemodinamic (dopamină sau, de elecție, norepinefrină). La pacienții cu șoc septic și CIRCI, poate fi încercată administrarea de corticoterapie (cu profilaxia reactivării infecțiilor latente și a dobândirii de noi infecții), iar la pacienții cu șoc vasodilatator rezistent la catecolamine, administrarea de arginină-vasopresină pe injectomat pare să aducă un beneficiu în reechilibrarea hemodinamică. [8]

Prevenție. Prevenția sepsisului se suprapune peste prevenția infecției cu agentul etiologic. Deoarece sepsisul reprezintă o complicație a unui proces infecțios, prevenția primară presupune evitarea procesului infecțios inițial, prin respectarea măsurilor de protecție, precum: purtarea măștii în caz de risc de transmitere a unei infecții pe cale aerogenă, igiena mâinilor pentru evitarea transmiterii infecțiilor cu poartă de intrare digestivă, folosirea de mănuși în contextul prelevării de probe biologice sau efectuarea de manevre invazive etc. Aceste măsuri de prevenție pot fi aplicate atât la nivel **colectiv,** de exemplu prin campanii de informare și intervenții specifice în epidemiile/pandemiile de gripă (folosirea măștii, a mănușilor, izolarea pacienților pe perioada contagiozității etc.), cât și la nivel **individual,** prin respectarea precauțiilor standard și nu numai.

Perspective:

Perspective de diagnostic. Studiile recent efectuate au început să aducă o serie de informații noi privind patogenia sepsisului, identificând potențiali biomarkeri serici, precum presepsina sau *soluble urokinase-type plasminogen activator receptor* (suPAR), care să ajute la identificarea pacienților cu risc de a dezvolta sepsis, ideal înainte de instalarea sepsisului. Cu toate acestea, în ciuda numărului mare de markeri testați, până în momentul de față singurul biomarker utilizat de rutină în clinică este procalcitonina, cu avantajele și limitările aferente.

Perspective de tratament. Deoarece mare parte a patogeniei sepsisului stă sub semnul eliberării de mediatori pro- și antiinflamatori, perspectivele de tratament includ administrarea de molecule adsorbante pentru citokinele eliberate în exces. În paralel, pentru eliminarea agentului responsabil de injuria inițială, studiile clinice au inclus testarea unui sistem de hemoperfuzie extracorporeală cu filtre cu colistin pentru endotoxină bacteriană sau administrarea de anticorpi monoclonali sau de antiser policlonal anti-endotoxină.

Caz clinic

Pacient în vârstă de 69 de ani se transferă în Institutul Național de Boli Infecțioase „Prof. Dr. Matei Balș", București, pentru diaree, astenie și anasarcă. [26]. Antecedentele personale patologice (APP) includ insuficiență renală cronică în program de dializă peritoneală de 8 luni, diabet zaharat tip II noninsulino-necesitant, hipertensiune arterială, dislipidemie, ateromatoză carotidiană bilaterală, obezitate grad 1, insuficiență cardiacă NYHA III și boală pulmonară obstructivă cronică. În săptămâna precedentă transferului, în serviciul de nefrologie pacientul primise tratament antibiotic succesiv cu amoxicilină/clavulanat, ciprofloxacin + clindamicină și respectiv metronidazol + vancomicină + fluconazol.

Examenul clinic la internare a relevat: pacient afebril, cu stare generală alterată, confuz, edeme generalizate, echilibrat cardiorespirator în limita APP, cateter de dializă peritoneală, oligoanurie, diaree.

Examenul de laborator a obiectivat ușoară leucocitoză cu neutrofilie, sindrom inflamator acut, retenție azotată moderată și procalcitonină pozitivă. Examenul microscopic al lichidului de dializă peritoneală, al scaunului, urinei și raclajului lingual evidențiază levuri cu test de tubulare pozitiv, sugestiv pentru *Candida* spp. Alte investigații au relevat un test pozitiv pentru (1,3)-β-D-glucan (din sânge periferic și lichid peritoneal), sugerând infecție fungică invazivă și PCR pozitiv pentru *Clostridioides difficile* toxinogen (din scaun).

S-a pus diagnosticul de sepsis de etiologie fungică, cu punct de plecare peritoneal, și s-a inițiat în prima oră de la internare tratament acoperitor cu caspofungin, la care s-a adăugat meropenem, ținând cont de faptul că o etiologie cu bacili Gram negativi secretori de ESBL-uri nu se putea exclude la acel moment. S-a continuat totodată tratamentul cu metronidazol i.v. și vancomicină per os pentru enterocolita cu *C. difficile*. Evoluția sub tratament a fost favorabilă, cu remiterea peritonitei, normalizarea scaunului, ameliorarea funcțiilor renale și cardiace (în limita APP) și cu remiterea fără sechele a encefalopatiei. Cateterul de dializă peritoneală a fost schimbat în serviciul de nefrologie, iar culturile din vârful de cateter au fost pozitive pentru *Candida* spp.

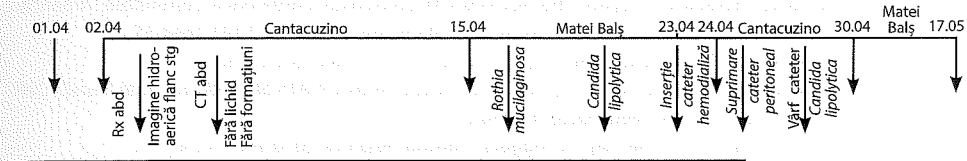
Discuție: Pacientul avea multipli factori care indicau clasificarea în scorul Carmeli 3. Statusul neurocognitiv alterat a fost factorul sugestiv pentru insuficiența de organ (encefalopatie) instalată la distanță de focarul infecțios inițial (peritoneu). Encefalopatia (disfuncție de organ – sistem nervos central) este o manifestare mai frecventă la pacienții vârstnici cu sepsis, iar absența febrei și hiporeactivitatea sistemică pot fi obiectivate la pacienții cu insuficiență renală.

La distanță de un an, pacientul este transferat din nou la Institut, cu durere abdominală în cadranul inferior cu debut de aproximativ 2 săptămâni. [Fig. 3]. [27]. După primele 12 ore de la debut, lichidul de dializă a devenit tulbure, iar după 24 de ore pacientul a fost internat în serviciul de nefrologie. În a 10-a zi de evoluție statusul neurocognitiv se deteriorează, iar pacientul este transferat în clinica noastră.

Examenul clinic la internare a relevat: pacient afebril, cu stare generală alterată, confuzie marcată, edeme la membrele inferioare, echilibrat cardiorespirator în limita APP, cateter de dializă peritoneală.

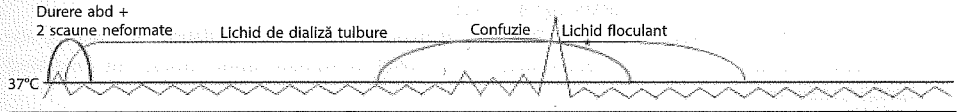
Examenul de laborator a obiectivat hemoleucogramă normală, sindrom inflamator moderat, retenție azotată moderată. Culturile din lichidul de dializă peritoneală au identificat *Candida lipolytica* și *Rothia mucilaginosa*, iar pacientul a relatat un istoric recent de proceduri stomatologice cu reabilitare protetică completă, sugestiv pentru potențiala diseminare hematogenă a *Rothia* spp. Culturile din fluidul gingival, placa dentară și, respectiv, raclajul lingual au identificat *Enterococcus faecalis* și respectiv *Candida* spp. S-a început tratamentul cu ertapenem, teicoplanină și anidulafungin, însă pe parcursul internării crește celularitatea lichidului de dializă la 3 770 de elemente, cu 75% polimorfonucleare, iar pacientul prezintă febră și frison, moment în care se decide schimbarea terapiei sistemice în meropenem, linezolid și voriconazol și începerea de instilații cu vancomicină în lichidul de dializă, tratament sub care pacientul a prezentat evoluție favorabilă și remiterea completă a peritonitei, precum și a encefalopatiei.

Deoarece era deja al doilea episod de sepsis cu punct de plecare peritonită fungică, s-a decis suprimarea cateterului de dializă peritoneală (culturile din vârful de cateter au fost pozitive pentru *Candida lipolytica*) și începerea hemodializei. Evoluția a fost favorabilă, fără noi episoade infecțioase până în prezent (în interval de 2 ani).



Dializă	02.04	04.04	08.04	12.04	15.04	17.04	19.04	23.04
Elemente	6500	250	100	1770	2630	1200	3770	1145
Rivalta	++	-	-	++	++	+/-	++	+/-
PMN	85%	25%		50%	30%	45%	75%	50%
Ly mari	10%	30%		15%	20%	30%	10%	25%
Ly medii		30%		25%	10%	20%	10%	14.5%
Ly medii	2%			5%	40%	5%	5%	10,5%
Alte celule	3% Mph	15% Mo		2% Mo, 3% Ms				

PMN Celule polimorfonucleare
Ly Limfocite
Mph Macrofage
Mo Monocite
Ms Celule mezoteliale



02.04	03.04	04.04	05.04	06.04	07.04	08.04	09.04	10.04	11.04	12.04	13.04	14.04	15.04	16.04	17.04	18.04	19.04	20.04	21.04	22.04	23.04	24.04	25.04	...	30.04	...	06.05	...	17.05
6 schimburi DP								4 schimburi DP				5 schimburi DP																	
Imipenem, cilastatin i.v., 10 zile												Ertapenem i.v., 7 zile					Meropenem i.v., 18 zile												
Fluconazol i.v., 13 zile													Anidulafungin i.v., 4 zile				Voriconazol i.v., 29 zile												
													Teicoplanină i.v., 4 zile				Linezolid 600 mg i.v., 29 zile												
Vancomicină i.p., 100 mg/schimb DP, 13 zile																	Vancomicină i.p., 200 mg/schimb DP, 6 zile												
Ceftazidim i.o. 250 mg/schimb DP, 10 zile												Metronidazol i.p. 250 mg/DP 3 zile																	

Dozele au fost ajustate conform funcției renale
i.p. - intraperitoneal, DP - dializă peritoneală

Fig. 3. Evoluția și tratamentul celui de-al doilea episod de sepsis fungic cu punct de plecare peritoneal.

Concluzii. În concluzie, sepsisul este caracterizat printr-un răspuns inflamator generalizat, disproporționat, la prezența unei infecții, cu instalarea disfuncției de organ la distanță de focarul infecțios inițial. Principalul factor care influențează prognosticul imediat este administrarea precoce a unui tratament adecvat de primă intenție; începerea unui tratament etiologic corect în prima oră de la diagnosticare crește dramatic șansa de supraviețuire.

BIBLIOGRAFIE

1. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., et al, The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). JAMA 2016;315:801-10.
2. Vincent J.L., Moreno R., Takala J., et al, The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med 1996;22:707-10.
3. Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B., et al, Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest 1992;101:1644-55.
4. Annane D., Bellissant E., Cavaillon J.M., Septic shock. Lancet 2005;365:63-78.
5. Levy M.M., Fink M.P., Marshall J.C., et al, 2001, SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med 2003;31:1250-6.
6. Opal S.M., Endotoxins and other sepsis triggers. Contrib Nephrol 2010;167:14-24.
7. Stoller J., Halpin L., Weis M., et al, Epidemiology of severe sepsis: 2008-2012. J Crit Care 2015.
8. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed. Churchill Livingstone. Elsevier, 2010.
9. Hajj J., Blaine N., Salavaci J., Jacoby D., The "centrality of sepsis": a review on incidence, mortality, and cost of care. Healthcare (Basel) 2018;6.
10. Ward N.S., Casserly B., Ayala A., The compensatory anti-inflammatory response syndrome (CARS) in critically ill patients. Clin Chest Med 2008;29:617-25, viii.
11. Gheorghiță V., Barbu A.E., Gheorghiu M.L., Căruntu F.A., Endocrine dysfunction in sepsis: a beneficial or deleterious host response? GERMS 2015;5:17-25.
12. Kumar A., Roberts D., Wood K.E., et al, Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. Crit Care Med 2006;34:1589-96.
13. Ferrer R., Martin-Loeches I., Phillips G., et al, Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. Crit Care Med 2014;42:1749-55.
14. Shankar-Hari M., Rubenfeld G.D., Understanding long-term outcomes following sepsis: implications and challenges. Curr Infect Dis Rep 2016;18:37.
15. Huang C.Y., Daniels R., Lembo A., et al, Life after sepsis: an international survey of survivors to understand the post-sepsis syndrome. Int J Qual Health Care 2019;31:191-8.
16. Su Y.X., Xu L., Gao X.J., Wang Z.Y., Lu X., Yin C.F., Long-term quality of life after sepsis and predictors of quality of life in survivors with sepsis. Chin J Traumatol 2018;21:216-23.
17. Zavatti L., Barbieri E., Amateis E., Girardis M., Modified early warning score and identification of patients with severe sepsis. Crit Care 2010;14(Suppl 1):254.
18. Joseph J., Rodvold K.A., The role of carbapenems in the treatment of severe nosocomial respiratory tract infections. Expert Opin Pharmacother 2008;9:561-75.
19. Antibiotic guidelines 2015-2016. Treatment recommendations for adult inpatients. Johns Hopkins Medicine. 2015.

20. Carmeli Y., Predictive factors for multidrug-resistant organisms. In Role of ertapenem in the era of antimicrobial resistance. Whitehouse Station, Merck & Co. Inc. NJ, USA, 2006, p. 1-5.
21. Streinu-Cercel A., Stadialization of acute severe infections. Therapeutic implications. Ther Pharmacol Clin Toxicol 2008;12:8-10.
22. Streinu-Cercel A., Colistin in the management of severe infections with multidrug resistant Gram-negative bacilli. Germs 2014;4:7-8.
23. Săndulescu O., Bleotu C., Matei L., et al, Comparative evaluation of aggressiveness traits in staphylococcal strains from severe infections versus nasopharyngeal carriage. Microb Pathog 2016;102:45-53.
24. Streinu-Cercel A., Tulbure D., The management of invasive fungal infections. Ther Pharmacol Clin Toxicol 2009;13:125-30.
25. Kasper D., Fauci A. (eds.), Harrison's Infectious Diseases, 2nd ed. McGraw-Hill Education, New York, 2013.
26. Streinu-Cercel A., Bradu L., Streinu-Cercel O., Florea D., Berciu I., Streinu-Cercel Anca, Fungal sepsis and Clostridium difficile diarrhea in an elderly patient with multiple comorbidities. In The 8th Edition of the Scientific Days of the National Institute of Infectious Diseases "Prof. Dr. Matei Balș", Bucharest, Romania. J Gastrointest Liver Dis 2012:42.
27. Streinu-Cercel O., Streinu-Cercel A., Berciu I., et al., Dialysis peritonitis in a patient with chronic kidney disease and multiple comorbidities. In The 9th Edition of the Scientific Days of the National Institute of Infectious Diseases "Prof. Dr. Matei Balș", Bucharest, Romania. BMC Infect Dis 2013:34.

INFECȚII ALE SISTEMULUI NERVOS

ENCEFALITE INFECȚIOASE

ENCEFALITE ACUTE INFECȚIOASE

Dragoș Ștefan Lazăr, Emanoil Ceaușu

Definiție. Encefalitele reprezintă o patologie neomogenă din punct de vedere etiopatogenic, epidemiologic și al manifestărilor clinice, având în comun un proces inflamator al parenchimului cerebral asociat cu apariția unor disfuncții neurologice. [1]. Principalele cauze sunt cele infecțioase (în principal virale), mai rar autoimune sau paraneoplazice. Procesele supurative cerebrale (abcese sau empieme) nu sunt clasificate ca encefalite, fiind considerate entități patologice distincte.

Istoric. Encefalita rabică a fost cunoscută din timpuri străvechi în Europa și Asia. [2]. „Boala somnului" asociată cu gripa epidemică a fost observată la începutul secolului al XVIII-lea. La începutul secolului al XX-lea, meningoencefalita a fost recunoscută ca o complicație a oreionului și, tot atunci (1933), virusul encefalitei St. Louis a fost izolat din țesutul cerebral al persoanelor care au murit de encefalită epidemică. [3]. Enterovirusurile non-Polio au fost identificate după 1960 ca o cauză a encefalitei. Ulterior au fost descoperite mai mult de 400 de arbovirusuri, dintre care peste 100 pot provoca encefalite la om. [4]. Odată cu introducerea în schema obligatorie a vaccinurilor antirujeolic, urlian și rubeolic, encefalitele produse de aceste virusuri au devenit din ce în ce mai rare. În schimb, se constată în prezent apariția și extinderea unor virusuri „noi",

ce produc afectări de tip encefalitic: parechovirusuri umane, virusul Nipah, virusul Chandipura, virusul Zika etc. Mai mult, se constată o extindere a arealelor geografice ale unor virusuri cunoscute: virusul West Nile și-a extins aria în aproape toate zonele temperate și calde ale lumii, cu excepția Orientului Îndepărtat [5], virusul encefalitei japoneze s-a răspândit în India, Nepal și în nordul Australiei. [6]. În cazul virusului Chikungunya, s-a constatat o răspândire rapidă în ultimele decenii, din zona Oceanului Indian spre India, Europa și ulterior în Caraibe și în cele două Americi, producând forme de encefalită mai grave ca în trecut. [7,8]

Etiologie. Cea mai întâlnită cauză a encefalitei acute este infecția virală. Într-un studiu efectuat în SUA [9], în care etiologia encefalitei a fost evidențiată în 16% din cazuri, s-au izolat virusuri (69%), bacterii (20%), prioni (7%), paraziți (3%) și ciuperci (1%). Virusurile cel mai frecvent implicate au fost enterovirusurile (25%), virusul Herpes simplex (HSV) (24%), varicelozosterian (VZV) (14%), West Nile (WNV) (11%) și virusul Epstein-Barr (16%). Într-un studiu prospectiv din Anglia, pe primele locuri s-au situat virusul Herpes simplex (19%) și virusul varicelozosterian (5%). [10]. Etiologia variază în funcție de zona geografică. Există diferențe regionale importante, în special în cazul transmiterii vectoriale a virusului: virusul encefalitei japoneze în Asia, virusul encefalitei cauzate de căpușe în Estul, Nordul Europei și în Rusia de Est, flavivirusurile în America de Nord. Mult mai rar sunt incriminate bacteriile: Mycobacterium tuberculosis și Listeria monocytogenes au fost cele mai frecvente, după HSV și VZV, într-un studiu prospectiv francez. [11]

Cele mai citate etiologii sunt prezentate mai jos [12]:

Virusuri:

Herpesviridae: virusul Herpes simplex (HSV 1, 2), cytomegalovirusul (CMV), virusul Epstein-Barr, virusul varicelozosterian, herpesvirusul uman 6 (HHV6).

Flaviviridae: virusul Denga, virusul encefalitei St. Louis, virusul encefalitei japoneze, virusul encefalitei Murray Valley, virusul encefalitei West Nile, virusul encefalitei central-europene, virusul encefalitei ruse de toamnă-primăvară, virusul Louping-ill, virusul Powassan, virusul febrei hemoragice Omsk, virusul febrei galbene.

Togaviridae: virusul encefalitei de Venezuela.

Bunyaviridae.

Picornaviridae: echovirusuri, virusuri Coxsackie.

Paramyxoviridae: virusul rujeolic, virusul urlian.

Orthomyxoviridae: virusurile gripale A, B.

Rhabdoviridae: virusul rabic.

Retroviridae: HIV 1, 2.

Arenaviridae: virusul coriomeningitei limfocitare.

Adenoviridae: adenovirusuri.

Bacterii: *Mycobacterium tuberculosis, Listeria monocytogenes, Borrelia burgdorferi, Tropheryma whippelii.*

Paraziți: *Naegleria fowleri, Acanthamoeba culbertsoni, Balamuthia mandrillaris, Baylisascaris procyonis* etc.

Epidemiologie. De-a lungul timpului, datele epidemiologice au evidențiat modificarea ratelor de incidență, dar și apariția sau diseminarea de noi agenți cauzali, fenomene favorizate de schimbările de mediu, sociale și economice.

Studii prospective efectuate în Anglia au estimat în perioada 1989-1998 o incidență de 1,5/100 000 de locuitori, în timp ce în perioada 2005-2009 incidența a fost de 5,3/100 000 de locuitori. [13]. Un studiu din Finlanda indică o incidență mai mică, de 2,2/100 000 de locuitori. [14]. Într-un studiu efectuat în SUA, boala a fost mai frecvent întâlnită la copiii cu vârsta mai mică de 1 an (13,7/100 000) și la pacienții vârstnici peste 65 de ani (10,6/100 000), cu o incidență intermediară de la 4,1 la 8,1/100 000. [15]

Epidemiologia encefalitei se modifică în mod constant. Oriunde în lume pot apărea izbucniri epidemice ce vor pune probleme importante de sănătate publică. Epidemia de meningoencefalită West Nile din România (1996), soldată cu 393 de internări și 17 decese, sau cea din SUA (2003), cu 2 860 de cazuri și 264 de decese, demonstrează acest fapt. Virusuri nou identificate au produs epidemii în Asia de Sud-Est (virusul Nipah) sau în Europa (virusul Toscana).

Patogenie. Afectarea encefalului poate rezulta dintr-un efect direct sau indirect al agentului infecțios asupra creierului. Virusul rabic, arbovirusurile, virusul Herpes simplex și enterovirusurile sunt exemple în care infecția virală implică direct celulele țesutului cerebral. Alți agenți infecțioși, cum ar fi virusul rujeolic, pot declanșa evenimente imunologice responsabile pentru patogeneza encefalitelor postinfecțioase. Simptomele encefalitice prezente în contextul meningitelor bacteriene sau cu rickettsii pot fi cauzate de vasculită sau de toxinele eliberate. În plus, există un grup de organisme ale căror rol și mecanism sunt puțin cunoscute, precum *Mycoplasma pneumoniae,* pentru care există puține date privind invazia directă a SNC. [16]

În multe cazuri (arbovirusuri, enterovirusuri), infecția SNC este datorată unei afectări primare. După pătrunderea în organism, pe cale enterică, respiratorie, transcutanată, virusurile ajung în sistemul limfatic, unde se multiplică la nivelul ganglionilor și, ulterior, după pătrunderea în circulația sanguină se răspândesc în organism. Apar situsuri secundare de multiplicare în diferite organe și țesuturi și, prin viremie secundară, virusul poate penetra bariera hematoencefalică. Penetrarea în SNC a unor

virusuri este facilitată atât de dimensiunea lor mică, care le permite să scape de clearance-ul sistemului reticuloendotelial, cât și de modificările ce pot apărea la acest nivel. [17]. S-a demonstrat că hipertensiunea arterială și diabetul zaharat reprezintă factori de risc pentru dezvoltarea bolii neuroinvazive în cadrul infecției cu virusul West Nile. [18]. Alte teorii susțin pătrunderea virusurilor în SNC datorită leziunilor provocate la nivel endotelial, prin endocitoză sau transport coloidal (în cazul celulelor intacte) sau prin leucocitele infectate ce traversează bariera hematoencefalică (monocite circulante, macrofage). [19]. În cazuri rare, cum ar fi infecția neonatală (diseminată) cu HSV, virusurile pot infecta SNC în timpul viremiei primare; majoritatea virusurilor infectează inițial țesuturi diverse (de exemplu: ficat, splină), unde se replică masiv, și apoi infectează SNC în timpul unei viremii secundare prelungite. [20]

Sunt virusuri care pătrund la nivel cerebral prin intermediul nervilor periferici (ex.: virusul Herpes simplex, virusurile Polio și rabic). În rabie, virusul transmis prin mușcătură se multiplică în mușchiul scheletic, trece prin intermediul receptorilor de acetilcolină la nervii periferici, de unde ajunge în SNC. [21]. O modalitate rară de a pătrunde în SNC este prin intermediul lamei cribriforme a osului etmoid. Naegleria fowleri ajunge prin acest mecanism de la nivelul mucoasei nazale la lobii frontali cerebrali, provocând o meningoencefalită extrem de gravă. [22]. Rar, encefalitele pot apărea în urma transfuziilor de sânge sau transplantului de organe (CMV, VZV, HHV6).

Anatomie patologică. În encefalita acută virală se descriu leziuni situate în special la nivelul materiei cenușii, care constau în inflamații perivasculare cu infiltrate mononucleare, distrugeri neuronale, neuronofagie și apariția de noduli microgliali. În secțiunile de țesut cerebral, se evidențiază congestie meningeală cu infiltrație mononucleară, în special perivascular, necroze tisulare cu distrugerea mielinei, afectări neuronale în diferite stadii, până la neuronofagie. Severitatea și amploarea leziunilor observate variază în funcție de agentul infecțios și de gradul de reacție al gazdei. [23]. În infecția cu virusul Herpes simplex afectările corticale apar predominant în lobii temporal și frontal, în timp ce arbovirusurile tind să afecteze întregul creier. Incluziunile intranucleare și necroza hemoragică sunt sugestive pentru infecțiile cu herpesvirusuri. Virusul rabic afectează cu predilecție structurile bazale, dar și măduva spinării sau rădăcinile nervilor periferici, iar corpusculii Babeș-Negri sunt patognomonici pentru stabilirea diagnosticului. Deși infecția rabică este întotdeauna mortală, în țesutul cerebral modificările neuropatologice sunt relativ benigne, fără evidențierea morții neuronale. [24]. În contrast, Naegleria provoacă necroză hemoragică marcată, în special în bulbii olfactivi și în cortexul cerebral.

Clinică. Manifestarea clinică a encefalitei acute poate fi heterogenă, necesitând un indice înalt de suspiciune la orice pacient care prezintă semne de infecție și disfuncție a SNC. Triada în encefalita infecțioasă acută este reprezentată de: febră, cefalee și status mental modificat. Această triadă poate fi combinată cu deficite neurologice focale corespunzătoare zonei din SNC infectate și lezate, zonă care poate varia în funcție de agenții patogeni specifici. Această constelație de semne și simptome nu este unică pentru encefalită și poate apărea în diferite alte boli, printre care meningita virală și bacteriană, abcesul cerebral, cerebrita, empiemul subdural și epidural, tromboza venoasă sau sinuzita sfenoidală. Frecvența semnelor și simptomelor specifice variază între diferitele tipuri de encefalită și este discutată detaliat în capitolele referitoare la agenții patogeni implicați.

Simptomatologie [25]:

– *Simptome generale:* febră, cefalee, frisoane.

– *Simptome de afectare corticală:* tulburări de conștiență (obnubilare, somnolență, delir, confuzie, comă), convulsii, deficit motor.

– *Simptome de afectare a trunchiului cerebral:* paralizii de nervi cranieni, tulburări de deglutiție, fonație, disfuncție respiratorie și cardiovasculară, hemipareză.

– *Simptome spinale:* paraparezăși tetrapareză.

– *Semne și simptome meningeale:* sindrom de contractură, cefalee, vărsături, fotofobie (pot fi absente).

Forme clinice:

Encefalite cu manifestări localizate (focale):

– Afectări de lob temporal (necroze extinse, asimetrice, difuze): virusul Herpes simplex, virusul varicelozosterian, enterovirusuri, adenovirusuri, herpesvirusul 6, virusul rujeolic, virusul West Nile, virusul gripal A, Mycobacterium tuberculosis, Balamuthia mandrillaris, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia.

– Sindrom extrapiramidal: virusul rujeolic, enterovirusuri, virusul varicelozosterian, herpesvirusul 6, pneumococul, Mycoplasma pneumoniae.

– Sindrom cerebelos: virusul Epstein-Barr, virusul hepatitic C, enterovirusuri, rotavirusul, adenovirusuri, M. pneumoniae.

– Hidrocefalie: enterovirusuri, virusul paragripal, adenovirusuri, M. pneumoniae.

Encefalite cu manifestări generalizate:

– Edem cerebral difuz: virusul varicelozosterian, virusurile gripale A sau B, metapneumovirusuri, virusul Herpes simplex, enterovirusuri, M. pneumoniae.

– Convulsii subintrante: enterovirusuri, virusul Epstein-Barr, rotavirusul, adenovirusuri, herpesvirusul 6, virusul Herpes simplex.

– Convulsii cu remisiune completă: virusul Epstein-Barr, enterovirusuri, adenovirusuri, virusurile gripale A sau B, Bartonella.

– Psihoză la debut: virusul hepatitei C, virusul rabic, virusul varicelozosterian, enterovirusuri, virusul West Nile, virusul gripal A, Bartonella.

– Boală inflamatorie SNC cronică/recurentă: herpesvirusul 1, virusul gripal A, M. pneumoniae.

– Leziuni multifocale ale substanței albe: virusul Epstein-Barr, herpesvirusul 1, virusul West Nile, virusul varicelozosterian, rotavirusul, virusul rujeolic, virusul gripal B, infecția HIV acută, enterovirusuri, M. tuberculosis, M. pneumoniae, Staphylococcus aureus, Chlamydia, Balamuthia mandrillaris, Bartonella.

Diagnostic. Diagnosticul se bazează pe criterii epidemiologice, clinice (descrise mai sus), de laborator și imagistice.

Din punct de vedere epidemiologic, informațiile trebuie să acopere cel puțin 3-4 săptămâni anterioare debutului: contacte cu persoane bolnave, expunerea la țânțari, căpușe sau animale, vacanțe sau activități în aer liber, prezența unor animale bolnave în mediul pacientului, călătorie în zone endemice, injecții sau expunerea accidentală la substanțe suspecte etc.

Datele clinice, prezentate anterior, sunt sugestive pentru diagnosticul de encefalită acută.

Datele de laborator pot orienta sau confirma diagnosticul de encefalită acută, dar și etiologia bolii. Investigațiile de laborator pot orienta spre o etiologie virală sau bacteriană a infecției, iar în contextul unui pacient critic sunt foarte valoroase în depistarea și monitorizarea unor tulburări biochimice, metabolice, de coagulare etc.

De o importanță deosebită este efectuarea puncției lombare. Este indispensabilă și urgentă, pentru a elimina o meningită bacteriană sau o altă entitate patologică (de exemplu, hemoragia subarahnoidiană). Aceasta trebuie efectuată după o evaluare cât mai corectă a sindromului de hipertensiune intracraniană, posibilă consecință a edemului cerebral important, a blocării fluxului LCR la nivelul ventriculilor cerebrali sau a unor procese înlocuitoare de spațiu, fenomene care pot avea un efect de masă important și contraindică această manevră. Evaluarea se va face prin examenul fundului de ochi (prezența edemului papilar) și imagistic (CT sau RMN cerebrală). Examinarea CT nu reușește întotdeauna să aducă informațiile necesare privind efectuarea sau nu a puncției lombare și, de aceea, examinarea clinică a pacientului este extrem de importantă. Astfel, un scor Glasgow ≤11, modificările pupilare (midriaza, anizocoria), unele anomalii posturale, respirația neregulată, convulsiile recente ar trebui să ducă la temporizarea efectuării manevrei. [26]

Examenul LCR în encefalitele acute poate evidenția:

- presiunea LCR *(presiunea de intrare)* normală sau crescută;
- celularitate normală sau ușor crescută (de ordinul zecilor sau sutelor/mm^3), cu predominanța celulelor mononucleare;
- glicorahie normală sau crescută (≥50% din valoarea glicemiei); în unele cazuri (CMV, virusul rujeolic), glicorahie scăzută [27];
- proteinorahie normală sau crescută.

Pentru studierea unei posibile etiologii bacteriene se efectuează colorația Gram a frotiurilor și se realizează culturi bacteriene. La pacienții cu imunodepresii cunoscute este necesară efectuarea unor frotiuri cu tuș de China și culturi pe medii speciale, pentru a putea evidenția o etiologie fungică (Candida, Cryptococcus neoformans). Se pot efectua culturi virale din LCR sau țesut cerebral, obținut în urma biopsiei, însă sunt extrem de laborioase și rezultatele sunt de multe ori neconcludente, reușindu-se stabilirea etiologiei într-un număr mic de cazuri (5-7%). [28]. Acestea nu sunt recomandate în practica curentă.

De o mare importanță sunt investigațiile serologice și, mai ales, moleculare, menite să elucideze etiologia bolii. Prezența anticorpilor specifici de tip IgM în LCR poate da informații asupra etiologiei. Din păcate, din punct de vedere practic, investigațiile serologice sunt posibile pentru un număr limitat de etiologii. [1]. Investigațiile serologice sunt importante și pentru evidențierea unor forme neinfecțioase de encefalită, precum „encefalita anti-NMDAR" asociată cu anticorpi îndreptați împotriva subunității GluN1 (NR1) a receptorului NMDA, întâlnită mai frecvent la femeile tinere cu teratoame ovariene. Ea poate fi prezentă la pacienți de toate vârstele, însă mai frecvent la adulți tineri și copii, cu sau fără teratoame. Studiile epidemiologice indică faptul că această afecțiune este cea mai frecventă cauză de encefalită autoimună după encefalomielita acută demielinizantă (ADEM), în unele studii fiind identificată ca fiind mai frecventă decât encefalitele virale, inclusiv cu Herpes simplex, virus varicelozosterian sau virus West Nile. [29,30]

În stabilirea etiologiei, mult mai utilă este efectuarea din LCR a testelor de amplificare a acidului nucleic, prin metoda PCR. Acestea au sensibilitate și specificitate înalte, permițând un diagnostic etiologic rapid în multe infecții ale SNC. La pacienții adulți cu encefalită cu Herpes simplex, PCR are 96-98% sensibilitate și 95-99% specificitate. [31]. Rezultatele PCR se pozitivează devreme în cursul bolii și rămân pozitive în timpul primei săptămâni de tratament, dar pot apărea rezultate fals negative dacă hemoglobina sau alți inhibitori ai reacției sunt prezenți în LCR. Diagnosticul encefalitei CMV prin PCR din LCR are o sensibilitate și specificitate ridicate, în timp ce absența ADN-ului CMV are o valoare predictivă negativă mare. [32]. Această metodă de diagnostic este foarte

utilă în stabilirea și a altor etiologii (VZV, enterovirusuri, JC virus, flavivirusuri, arbovirusuri etc.). [27]

Cu toate aceste metode moderne de investigație, într-o mare parte a cazurilor de encefalită nu se poate stabili etiologia, mai mult de o treime din cazuri rămânând neidentificate din punct de vedere etiologic, chiar și în centrele medicale bine dotate. [33]. În ultima vreme au apărut metode de metagenomică menite să amelioreze acest aspect. Sunt metode de secvențiere profundă de nouă generație (NGS) care, din specimenele extrase (LCR sau țesut cerebral), sunt capabile să izoleze fragmente de material genetic diferit de cel al pacientului. Rezultatele obținute sunt comparate ulterior cu bazele de date existente, putând să identifice etiologii virale sau bacteriene implicate în determinismul bolii. [34]. Deși scumpă și extrem de laborioasă în momentul de față, această abordare ar putea în viitor să îmbunătățească substanțial diagnosticul etiologic în encefalitele acute.

Modificările electroencefalogramei pot fi utile în diagnosticul encefalitelor acute. Electroencefalogramele pacienților cu encefalită acută prezintă adesea anomalii nespecifice, prin apariția undelor lente difuze, dar, în unele cazuri, examenul EEG poate orienta spre diagnosticul etiologic. Astfel, în cazul infecției cu HSV, încă de la debutul bolii se constată o încetinire marcată a activității cerebrale în lobul temporal afectat, cu descărcări periodice, pe fondul unei încetiniri globale, care se accentuează pe măsură ce boala evoluează. În encefalita HSV, modificările focale apar la 75-80% dintre pacienți [35], dar acest pattern nu este neapărat specific acestei etiologii, fiind raportat și în encefalita cu virusul La Crosse/California. [36]. Pacienții cu encefalită cu virusul West Nile prezintă modificări EEG în 60-90% din cazuri, fiind descrise unde lente neregulate sau unde lente trifazice (citate anterior în contextul encefalopatiilor metabolice). [37]. Lipsa modificărilor EEG la pacienții cu encefalită acută reprezintă un factor independent de prognostic favorabil în privința supraviețuirii. [38]

Evaluarea imagistică a pacientului este importantă atât pentru stabilirea diagnosticului, cât și pentru monitorizarea și prognosticul bolii. Recomandările actuale sunt ca orice pacient cu suspiciunea de encefalită acută, fără o contraindicație a examinării, să efectueze o evaluare neuroimagistică. Examinarea prin rezonanță magnetică (RMN) este considerată superioară tomografiei computerizate (CT). [39]. Examenul CT rămâne foarte valoros la debutul bolii pentru evidențierea unor procese înlocuitoare de spațiu (abcese, tumori). În multe cazuri de encefalită virală, CT și RMN dau rezultate normale sau modificări nespecifice (edem cerebral, difuz sau localizat).

La examenul RMN, se pot observa în encefalita cu HSV și HHV6 leziuni ale lobului temporal și sistemului limbic, în timp ce în ventricu-

lita CMV pot apărea leziuni subependimale. În encefalita cu VZV se pot evidenția adesea infarcte hemoragice multifocale sau leziuni demielinizante. [40]. Demielinizările constatate la RMN pot sugera leucoencefalopatia multifocală progresivă (PML), cauzată de infecția cu virusul JC sau ADEM. În PML, leziunile nu cresc rapid și au contururi nete, în timp ce leziunile RMN asociate cu ADEM au contur șters și, de obicei, cresc rapid în dimensiuni.

În encefalita cu HSV, investigația imagistică evidențiază modificări specifice acestei etiologii. Examenul RMN, semnificativ mai sensibil decât CT, relevă anomalii ale lobului temporal în 90% din cazuri; în plus, 79% dintre pacienți prezintă anomalii ale scanării CT inițiale. [41]. La pacienții a căror scanare CT a fost inițial normală, modificările au apărut în medie după 5 zile. Mai mult de jumătate din pacienți prezintă leziuni unilaterale, majoritatea apărând în lobii temporali, mai puțin în lobul frontal și extrem de rar în afara acestor arii. [42]

Tomografia cu emisie de fotoni individuali (SPECT) s-a dovedit superioară ca fiabilitate CT sau RMN, în special în cazul encefalitei cu HSV, unii autori [43] recomandând utilizarea acestei examinări în contextul unei posibile encefalite cu această etiologie, la care examenul RMN și EEG au fost neconcludente.

În cazul nou-născuților sau sugarilor, ecografia intracraniană este utilă în stabilirea diagnosticului și în urmărirea encefalitelor cu virus Herpes simplex sau cytomegalovirus. [44]

Criteriile pentru diagnostic în encefalita acută cu etiologie infecțioasă sau autoimună propuse de Consorțiul Internațional pentru Encefalită (2013) sunt descrise mai jos [33]:

A. Criteriul major (obligatoriu):

– Stare mentală modificată (definită ca nivel scăzut sau abolit al nivelului de conștiență, letargie sau modificări de personalitate), cu o durată ≥24 de ore, fără identificarea unei cauze alternative.

B. Criterii minore (sunt necesare 2 criterii pentru encefalită posibilă și ≥3 criterii pentru encefalita probabilă sau confirmată):

– Febră documentată ≥38°C în decurs de 72 de ore înainte sau după prezentare.

– Crize generalizate sau parțiale, care nu pot fi atribuite unui istoric anterior de epilepsie.

– Tulburări neurologice focale nou apărute.

– LCR: număr de leucocite ≥5/mm^3.

– Imagistic: anomalii la nivelul parenchimului cerebral, sugestive pentru encefalită, nou apărute față de examinări anterioare sau al căror debut pare acut.

– EEG: anomalii în concordanță cu encefalita, care nu pot fi atribuite unei alte cauze.

Diagnostic diferențial. Există numeroase condiții patologice infecțioase sau neinfecțioase care pretează la un diagnostic diferențial cu encefalitele acute infecțioase, așa cum reiese din tabelul I [45]:

TABELUL I

Cauze neinfecțioase	Cauze infecțioase
Encefalomielita diseminată acută (ADEM)	Abcese amibiene
Encefalita anti-NMDAR (teratoame)	Infecția diseminată cu Bartonella henselae
Leucodistrofia suprarenală	Infecția cu Brucella
Meningita indusă de medicamente (AINS, globuline anti-timocit, imunoglobuline i.v.)	Malaria cerebrală
Tromboza sinusurilor venoase cerebrale	Infecția cu Coxiella burnetii
Sindroamele migrenoase cu pleiocitoză	Infecția cu Echinococcus granulosus
Boala Behçet	Infecții fungice (criptococoză, coccidioidomicoză, histoplasmoză, blastomicoză, candidoză)
Sindromul neuroleptic malign	Legionelloza
Tumori primare și secundare (meningeale sau parenchimale)	Infecția cu Mycoplasma pneumoniae
Sindromul Reye	Meningita bacteriană parțial tratată („decapitată")
Sarcoidoza	Infecții cu rickettsii (R. rickettsii, R. typhi, R. prowazekii, Ehrlichia chaffeensis)
Hematomul subdural	Infecția parameningeală (abces cerebral, abces epidural sau subdural)
Lupusul eritematos sistemic	Boli produse de prioni
Granulomatoza Wegener	Infecția cu Salmonella typhi
Tireotoxicoza	Schistosomiaza
Encefalopatia toxică	Infecții cu spirochete (sifilis, boala Lyme, leptospiroză)
Vasculita cerebrală primară	Infecția cu Mycobacterium tuberculosis
Scleroza multiplă, scleroza laterală amiotrofică	Toxoplasmoza
	Tripanosomiaza
	Boala Whipple (Tropheryma whippelii)

De o mare importanță, atât în ceea ce privește diagnosticul, cât și abordarea terapeutică, este diferențierea între encefalita acută infecțioasă și encefalomielita diseminată acută (ADEM). Ambele entități pot avea simptomatologie asemănătoare și, uneori, etiologii comune. Un istoric de vaccinare anterioară cu apariția unor afectări neurologice focale, cu debut brusc, în afebrilitate, poate sugera diagnosticul de ADEM. Cu toate aces-

tea, sunt situații în care un diagnostic diferențial între cele două entități este foarte dificil de realizat. [46]

Prin simptomatologia prezentă, uneori instalată brusc, diverse forme de encefalopatie având etiologii diverse (metabolice, toxice) pot duce inițial la confuzii de diagnostic cu encefalitele acute. De aceea, în contextul existenței unui pacient cu tulburarea senzoriului, se impune și investigarea unei posibile encefalopatii. În tabelul II sunt prezentate principalele diferențe clinice și de laborator:

TABELUL II

	Encefalită acută infecțioasă	**Encefalopatie**
Caracteristici clinice		
Febră	Frecvent	Neobișnuit
Cefalee	Frecvent	Neobișnuit
Status mental afectat	Poate fluctua	Declin constant al stării mentale
Semne neurologice de focar	Frecvent	Neobișnuit
Convulsii	Frecvent	Neobișnuit
Tipul de convulsii	Generalizate	Generalizate
Rezultate de laborator		
Număr de leucocite	Leucocitoză/leucopenie – posibile	Leucocitoză – rar
LCR	Pleiocitoză – frecvent	Pleiocitoză – rar
EEG	Unde lente, ocazional: anormalități focale sau pattern periodic	Unde lente
RMN	Posibile leziuni focale	Fără leziuni focale

(După Davis L.E., Diagnosis and treatment of acute encephalitis. Neurologist 2000;6:145-159.)

Tratament. Encefalitele acute sunt considerate urgențe medicale și, de aceea, managementul pacienților este complex și de multe ori multidisciplinar. Întrucât starea acestor pacienți se poate deteriora rapid, ei trebuie internați în clinici cu facilități de terapie intensivă atât pentru monitorizare, cât și pentru tratarea eventualelor complicații cu risc vital, ce pot apărea oricând în evoluția bolii. În cazul encefalitelor virale provocate de arbovirusuri sau virusuri herpetice, nu este necesară izolarea pacienților, date fiind căile de transmitere cunoscute. Izolarea trebuie făcută în cazul virusurilor cu transmitere respiratorie, a meningoencefalitelor bacteriene (posibilă transmitere respiratorie) sau în cazuri cu etiologie necunoscută.

Până la stabilirea etiologiei se inițiază un tratament antibiotic de primă intenție (cefalosporină de generația a III-a și vancomicină) și,

dat fiind frecvența crescută a infecției cu HSV, acyclovir i.v. în doză de 10 mg/kg corp, administrat la 8 ore. [1]. La sugari, dozele de acyclovir pot crește până la 20 mg/kg corp, administrat la 8 ore. Terapia cu acyclovir (administrată în medie timp de 14 zile) se continuă până la dovedirea unei alte etiologii, fiind uneori benefică și în cazul infecției cu alte herpesvirusuri. În cazul infecției cu CMV, se impune tratamentul cu ganciclovir. În encefalitele provocate de virusurile gripale, un efect benefic are tratamentul cu oseltamivir, mai ales dacă este instituit la debutul afecțiunii. [47]. În infecția HIV, tratamentul antiretroviral este salutar atât în encefalita provocată de virus, cât și în tratamentul PML produs de virusul JC. Din păcate, pentru multe alte etiologii în momentul de față nu există terapii eficiente, tratamentul fiind doar patogenic și simptomatic.

Una dintre cele mai redutabile complicații este dezvoltarea sindromului de hipertensiune intracraniană, în special datorită edemului cerebral. Deși nu există studii concludente în privința efectului corticosteroizilor i.v. [48,49], majoritatea autorilor recomandă cel puțin în primele zile administrarea de dexametazonă i.v., pentru combaterea acestui sindrom. Administrarea de manitol i.v. este recomandată de mulți autori ca tratament adjuvant, deși pot apărea efecte de „rebound" și pot fi agravate tulburările hidro-electrolitice deja prezente. [50]

În encefalitele acute, riscul de apariție a convulsiilor este foarte ridicat, acești pacienți necesitând tratament anticonvulsivant, uneori complex. Sunt utilizate lorazepamul, diazepamul, fenitoina sau fosfofenitoina (cu rezultate superioare). [27]. La pacienții la care terapia inițială nu reușește să controleze crizele convulsive sau la cei aflați în status nonconvulsiv (subclinic), este recomandată monitorizarea EEG continuă, pentru a monitoriza eficacitatea terapiei. [51]. Pentru prevenirea convulsiilor este foarte importantă monitorizarea permanentă a echilibrului acido-bazic, glicemiei și electroliților sanguini (Ca, Mg, Na, K).

Pacienții cu edem cerebral pot dezvolta un sindrom de secreție inadecvată de hormon antidiuretic, motiv pentru care este foarte importantă monitorizarea și corectarea tulburărilor electrolitice, în special a hiponatremiei.

Pacienții cu encefalită acută pot prezenta disfuncție nervoasă autonomă, care are ca rezultat hipotensiune arterială sau aritmii cardiace și, de aceea, trebuie monitorizați permanent (TA, ECG) până la stabilizarea clinică. În cazul pacienților comatoși, cu convulsii subintrante în care căile respiratorii pot fi compromise, trebuie luată în considerare intubarea traheală pentru a proteja căile respiratorii și a preveni aspirația. De asemenea, în situația unor astfel de pacienți vor fi luate în considerare obligatoriu măsurile de îngrijire necesare: hrănire enterală sau parenterală, evitarea escarelor de decubit, evitarea posibilelor infecții asociate îngrijirilor medicale etc.

De mare importanță este diferențierea unei encefalite acute de cauză infecțioasă de ADEM, care beneficiază de tratament cortizonic sau imunoterapie, și de encefalita anti-NMDR, care poate beneficia de tratament specific.

Prognostic. Majoritatea encefalitelor acute virale au un prognostic bun. Prognosticul poate fi influențat de etiologie, de întârzierea diagnosticului, de complicațiile imediate și sechelele la distanță ce pot apărea.

Din punct de vedere al etiologiei, dacă în unele cazuri (rabie, N. fowleri) rata mortalității este virtual de 100%, în altele este în general redusă. Într-un studiu, rata mortalității generale prin diverse forme de encefalită la copii a fost de 6,8%. [52]. În cazul arbovirusurilor, mortalitatea prin WNV este mică la copii (<1%), dar semnificativă la persoanele peste 65 de ani (17%). [53,54,55]

Elemente sugestive pentru o evoluție nefavorabilă [25]:

– Elemente clinice de gravitate: timpul de spitalizare sub ventilație mecanică, comă sau sepsis cu o evoluție ce depășește 5 zile.

– Comorbidități: cancer, tratamente imunosupresoare.

– Vârsta înaintată.

– Unele etiologii: HSV, M. tuberculosis, L. monocytogenes, virusul rabic.

Prognostic pe termen lung: 40% din pacienți prezintă la 3 ani de la episodul acut sechele neuro-psiho-sociale.

Prevenție. Imunizările de rutină au scăzut foarte mult numărul encefalitelor asociate unor boli ca rujeola, oreionul, rubeola, varicela și gripa. Sunt vaccinuri aprobate în Europa împotriva unor arbovirusuri, care au redus incidența acestor etiologii, acolo unde vaccinările au fost efectuate sistematic. Evitarea expunerii la vectori (căpușe, țânțari) sau combaterea acestora reprezintă mijloace eficiente de prevenire a encefalitelor provocate de arbovirusuri.

Perspective. Progresele în testarea prin PCR oferă teste de diagnosticare mai rapide pentru diversele forme de encefalită. În prezent, încep să devină disponibile pe scară largă teste PCR pentru etiologii suplimentare. Alte tehnici, cum ar fi testele PCR multiplex sau cele de metagenomică, sunt promițătoare pentru detectarea și genotiparea germenilor implicați, crescând probabilitatea unui diagnostic etiologic.

S-au înregistrat unele progrese și în ceea ce privește tratamentul unor boli considerate cu fatalitate absolută. Este cazul rabiei, unde în 2004 s-a reușit primul tratament eficace la un copil nevaccinat anterior prin administrarea de amantadină și ribavirină și inducerea comei cu ketamină (protocolul Milwaukee). [56,57]. Progrese s-au obținut și în vin-

decarea infecției cu N. fowleri cu miltefosine – 3 cazuri vindecate. [58]. De asemenea, sunt în studiu diverse tratamente antivirale care ar putea în viitor să îmbunătățească prognosticul acestor afecțiuni.

BIBLIOGRAFIE

1. Tunkel A.R., Glaser C.A., Bloch K.C., et al, The management of encephalitis: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2008;47,303-27.
2. Hayes E.B., O'Leary D.R., West Nile virus infection: a pediatric perspective. Pediatrics 2004;113:1375-1381.
3. Enders J.F., Mumps. In Rivers T.M., Horsfall F.L. (eds.), Viral and Rickettsial Infections of Man. J.B. Lippincott, Philadelphia, 1959, p. 780-789.
4. In Berge T.O. (ed.), International Catalogue of Arboviruses Including Certain Other Viruses of Vertebrates, 2nd ed. U.S. Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service, Atlanta, 1975.
5. Gubler D.J. The continuing spread of West Nile virus in the western hemisphere. Clin Infect Dis 2007;45:1039-1046.
6. Southern P.M., Relapsing fever. In Harper & Row, Hoeber Medical Division, 1969, p. 1-19.
7. Robb L., Butt W., Brain stem encephalitis due to herpes simplex virus. Aust Paediatr J 1989;25: 246-247.
8. Arpino C., Curatolo P., Rezza G., Chikungunya and the nervous system: what we do and do not know. Rev Med Virol 2009;19:121-129.
9. Glaser C.A., Honarmand S., Anderson L.J., et al, Beyond viruses: Clinical profiles and etiologies associated with encephalitis. Clin Infect Dis 2006;43:1565-1577.
10. Granerod J., Ambrose H.E., Davies N.W.S., et al, Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. Lancet Infect Dis 2010;10:835-844.
11. Boucher A., Herrmann J.L., Morand P., Buzelé R., Crabol Y., Stahl J.P., Mailles A., Epidemiology of infectious encephalitis causes in 2016. Med Mal Infect 2017 May;47(3):221-235. doi: 10.1016/j.medmal. 2017.02.003. Epub 2017 Mar 22. Review.PubMed PMID: 28341533.
12. Dorobăț Carmen Mihaela, Luca Mihaela Cătălina, Miftode Egidia Gabriela, Leca Daniela, Manciuc Carmen Doina, Hurmuzache M., Boli infecţioase: diagnostic şi tratament. Edit. Gr.T. Popa, U.M.F. Iași, 2012. p. 262-268.
13. Granerod J., Cousens S., Davies N., Crowcroft N.S., Thomas S.L., New Estimates of Incidence of Encephalitis in England. Emerg Infect Dis 2013;19(9):1455-1462; https://dx.doi.org/10.3201/eid1909.130064.
14. Vuorinen T., Vainionpaa R., et al, Etiology of aseptic meningitis and encephalitis in an adult population. Neurology 2006;66:75-80.
15. Khetsuriani N., Holman R.C., Anderson L.J., Burden of encephalitis-associated hospitalizations in the United States, 1988-1997. Clin Infect Dis 2002;35:175-182.
16. Christie L.J., Honarmand S., Talkington D.F., et al, Pediatric encephalitis: what is the role of. Pediatrics 2007;120:305-313.
17. Johnson R.T., Virus invasion of the central nervous system: a study of sindbis virus infection in the mouse using fluorescent antibody. Am J Pathol 1965;46:929-943.
18. Jean C.M., Honarmand S., Louie J.K., et al, Risk factors for West Nile virus neuroinvasive disease, California, 2005. Emerg Infect Dis 2007;13:1918-1920.
19. Cassady K.A., Whitley R.J., Viral central nervous system infections. In Richman D.D., Whitley R.J., Hayden F.G. (eds.), Clinical virology, 3rd ed. ASM Press Washington DC, 2009, p. 29-44.
20. Kimura H., Futamura M., Kito H., et al, Detection of viral DNA in neonatal herpes simplex virus infections: frequent and prolonged presence in serum and cerebrospinal fluid. J Infect Dis 1991;164:289-293.
21. Jackson A.C., Rabies pathogenesis. J Neurovirol 2002;8:267-269.
22. Wallace S.J., and Zealley H., Neurological, electroencephalographic, and virological findings in febrile children. Arch Dis Child 1970;45:611-62.

23. Bronstein D.E., Glaser C.A., Encephalitis and Meningoencephalitis. In Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 36,361-376.e8.
24. Jackson A.C., Rabies pathogenesis. J Neurovirol 2002;8:267-269.
25. Pilly E., Encéphalites d'origine infectieuse. Alinéa Plus, 2016, p. 218-220.
26. Joffe A.R., Lumbar puncture and brain herniation in acute bacterial meningitis: a review. J Intens Care Med 2007;22:194-207.
27. Beckham J.D., Tyler K.L., Encephalitis. In Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Updated Edition. 91,1144-1163.e5
28. Polage C.R., Petti C.A., Assessment of the utility of viral culture of cerebrospinal fluid. Clin Infect Dis 2006;43:1578-1579.
29. Titulaer M.J., McCracken L., et al, Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. Lancet Neurol 2013 Feb;12(2):157-65.
30. Gable M.S., Sheriff H., Dalmau J., et al, The frequency of autoimmune N-Methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis. Clin Infect Dis 2012;54:899-904.
31. Tyler K.L., Update on herpes simplex encephalitis. Rev Neurol Dis 2004;1:169-178.
32. Wildemann B., Haas J., Lynen N., et al, Diagnosis of cytomegalovirus central nervous system disease in AIDS patients by quantitation of cytomegalovirus genomes in cells of cerebrospinal fluid. Neurology 1998;50:693-697.
33. Venkatesan A.R., Tunkel K.C. Bloch, et al, Case Definitions, Diagnostic Algorithms, and Priorities in Encephalitis: Consensus Statement of the International Encephalitis Consortium. Clin Infect Dis 2013 Oct 15;57:8,1114–1128. https://doi.org/10.1093/cid/cit458
34. Brown R Julianne, Bharucha Tehmina, Breuer Judith, Encephalitis diagnosis using metagenomics: application of next generation sequencing for undiagnosed cases. J Infection 2018 Mar 01; 76:3,225-240.
35. Whitley R.J., Soong S.J., Linneman C., et al, Herpes simplex encephalitis: clinical assessment. JAMA 1982;247:317-32.
36. los Reyes E.C., McJunkin J.E., Glauser T.A., et al, Periodic lateralized epileptiform discharges in La Crosse encephalitis, a worrisome subgroup: clinical presentation, electroencephalogram (EEG) patterns, and long-term neurologic outcome. J Child Neurol 2008;23:167-172.
37. Rodriguez A.J., Westmoreland B.F., Electroencephalographic characteristics of patients infected with West Nile virus. J Clin Neurophysiol 2007;24:386-389.
38. Sutter R., Kaplan P.W., et al, Electroencephalography for diagnosis and prognosis of acute encephalitis. Clin Neurophysiol 2015 Aug 01;126:8,1524-1531. Copyright © 2014 International Federation of Clinical Neurophysiology.
39. Maschke M., Kastrup O., Forsting M., Diener H.C., Update on neuroimaging in infectious central nervous system disease. Curr Opin Neurol 2004;17:475-480.
40. Gilden D.H., Mahalingam R., Cohrs R.J., et al, Herpesvirus infections of the nervous system. Nat Clin Pract Neurol 2007;3:82-94.
41. Domingues R.B., Tsanaclis A.M., Pannuti C.S., et al, Evaluation of the range of clinical presentations of herpes simplex encephalitis by using polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid samples. Clin Infect Dis 1997;25:86-91.
42. Raschilas F., Wolff M., Delatour F., et al, Outcome of and prognostic factors for herpes simplex encephalitis in adult patients: results of a multicenter study. Clin Infect Dis 2002;35:254-260.
43. De Deyn P.P., Van den Broucke P.W., Pickut B.A., et al, Perfusion and thallium single photon emission computed tomography in herpes simplex encephalitis. J Neurol Sci 1998;157:96-99.
44. McCullers J.A., Lakeman F.D., Whitley R.J., Human herpesvirus 6 is associated with focal encephalitis. Clin Infect Dis 1995;21:571-576.
45. Gay Cynthia, Eron J.J., Encephalitis. Netter's Internal Medicine, N02, p. 716-724.
46. Vykuntaraju K.N., Viral Encephalitis vs. acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) – Clinical diagnosis. www.researchgate.net.
47. Akins P.T., Belko J., Uyeki T.M., et al, H1N1 encephalitis with malignant edema and review of neurologic complications from influenza. Neurocrit Care 2010;13:396-406.
48. Zielicka-Hardy A., Rosinska M., Kondrusik M., et al, Predictors for diagnosis of tick-borne encephalitis infection in Poland, 2009-2010. Infect Dis 2015;48:604-610.

49. Hoke C.H., Vaughn D.W., Nisalak A., et al, Effect of high-dose dexamethasone on the outcome of acute encephalitis due to Japanese encephalitis virus. J Infect Dis 1992;165:631-637.
50. Solomon T., Hart I.J., Beeching N.J., Viral encephalitis: a clinician's guide. Pract Neurol 2007;7:288-305.
51. DeLorenzo R.J., Waterhouse E.J., Towne A.R., et al, Persistent nonconvulsive status epilepticus after the control of convulsive status epilepticus. Epilepsia 1998;39:833-840.
52. DuBray K., Anglemyer A., LaBeaud A.D., et al, Epidemiology, outcomes and predictors of recovery in childhood encephalitis: a hospital-based study. Pediatr Infect Dis J 2013;32:839-844.
53. Gaensbauer J.T., Lindsey N.P., Messacar K., et al, Neuroinvasive arboviral disease in the United States: 2003 to 2012. Pediatrics 2014;134:e642-e65.
54. Lindsey N.P., Staples J.E., Lehman J.A., Fischer M., Surveillance for human West Nile virus disease – United States, 1999–2008. MMWR Surveill Summ 2010;59:1-17.
55. Ceaușu E., Erscoiu S., Calistru P., et al, Clinical manifestations in the West Nile outbreak. Rom J Virol 1997;48:3-11.
55. Wise M.E., Sorvillo F.J., Shafir S.C., et al, Severe and fatal central nervous system disease in humans caused by. Microbes Infect 2005;7:317-323.
56. Centers for Disease Control and Prevention, Recovery of a patient from clinical rabies – California, 2011. MMWR (Morb Mortal Wkly Rep) 2012;61:61-65
57. https://www.cdc.gov/parasites/naegleria/treatment.html#five.

ENCEFALITE ACUTE INFECȚIOASE ÎN FUNCȚIE DE ETIOLOGIE

Irina Ianache, Dragoș Ștefan Lazăr, Emanoil Ceaușu

ENCEFALITE VIRALE

1. Encefalite herpetice

Virusurile din familia *Herpesviridae* care determină afectare neurologică invazivă la nivelul encefalului sunt reprezentate de virusurile Herpes simplex 1 și 2 (HSV 1 și 2), virusul varicelozosterian (VZV), virusul cytomegalic (CMV), virusul Epstein-Barr (EBV), virusurile herpetice 6, 7 și 8 (HHV 6, 7 și 8) și herpesvirusul simian B. [1]

Encefalita cu virusurile Herpes simplex 1 și 2

Este o encefalită acută, necrozantă, gravă, cu o incidență de 1/250 000 populație/an (1 250-2 000 de encefalite diagnosticate anual în Statele Unite ale Americii). [1]. Encefalita cu HSV este responsabilă de aproximativ 10% din totalul encefalitelor. Este prezentă la toate vârstele, dar mai ales la copiii cu vârsta sub 3 ani și adulții de peste 50 de ani. [1]

Există două modalități principale de producere a infecției sistemului nervos central [2,3]:

– infecția herpetică primară, sistemică;

– reactivarea unei infecții herpetice latente, localizată în special în ganglionul Gasser.

A fost emisă și ipoteza conform căreia tractul olfactiv reprezintă o cale de invazie cerebrală pentru HSV1, cu diseminare în lobii frontali și temporali. [1]

HSV1 determină cel mai frecvent encefalită acută, în timp ce HSV2 este mai des responsabil de mielită și meningită limfocitară benignă. [1]

Infecția primară sistemică este caracteristică pentru nou-născut și sugar (rară la copilul mai mare de un an), encefalul fiind afectat alături de alte organe. Nou-născutul se infectează de obicei în momentul nașterii, având ca sursă de infecție herpesul matern localizat cervical sau vulvovaginal. Mai rar, infecția apare secundar unui herpes bucal sau tegumentar al mamei sau al altor persoane cu care nou-născutul vine în contact. [2]. Rar, infecția herpetică se poate transmite și transplacentar. În acest caz, erupția cutanată herpetică poate lipsi la nou-născut, dar pot fi prezente malformații precum microcefalia, microoftalmia, corioretinita etc. [2,4]

În cazul nou-născutului, infecția este produsă în aproximativ 80% din cazuri de tipul 2 de virus herpetic, iar în restul cazurilor de tipul 1. Incidența encefalitei herpetice la nou-născut este de un caz la 3 000-30 000 de nașteri și este mai frecventă la prematuri. [4]

Deoarece infecția este sistemică, alături de semnele și simptomele caracteristice afectării encefalului (convulsii localizate sau generalizate, paralizii ale nervilor cranieni, hipertonie a extremităților, rigiditate de decerebrare, diferite grade de afectare a conștienței până la comă) sunt prezente și manifestări ale afectării hepatice (icter, hepatomegalie), pulmonare, suprarenale etc., inclusiv o erupție cutanată veziculoasă generalizată. Afectarea meningeală este prezentă, lichidul cefalorahidian prezentând, de obicei, un număr mare de elemente figurate și albuminorahie moderată. [5]

Debutul afecțiunii are loc la câteva zile după naștere, iar evoluția este rapid nefavorabilă, spre deces, în 4-20 de zile. Examenul anatomopatologic evidențiază leziuni de necroză în toate organele (encefal, plămâni, ficat, splină, suprarenale). [2]

La sugar, encefalita herpetică apare în același context ca la nou-născut, de infecție sistemică cu evoluție letală, în aproape toate cazurile. Puținele cazuri care supraviețuiesc prezintă sechele neuropsihice importante: retard pshihomotor, afazie, crize epileptiforme, sindrom de decerebrare etc.

La copilul mai mare de 1 an domină manifestările encefalitice. Afectarea altor organe este rară și mai puțin severă, inclusiv erupția cutanată herpetică. [2]

La adolescent și adult tabloul clinic este dominat de afectarea encefalului, afectare datorată fie unei primoinfecții (50% din cazuri), fie unei

recurențe a infecției herpetice latente (50% din cazuri). [6,7]. Encefalita poate afecta și persoane aparent sănătoase, dar este mai frecventă la persoane cu afecțiuni preexistente (neoplazii, malnutriție, infecție cu HIV etc.) sau tratamente imunosupresive. [4]. Persoanele cele mai afectate sunt cele cu vârsta sub 20 de ani și peste 50 de ani. Incubația este mai mică de 48 de ore. [6]. Debutul este de obicei brutal, cu febră și cefalee.

Cele mai frecvente semne clinice, prezente în aproape toate cazurile, sunt febra, alterarea conștienței și cefaleea. Alte simptome sunt reprezentate de convulsii, modificări de comportament și personalitate, tulburări de vorbire și deficite motorii. [1]

Simptomatologia de focar este caracteristică în perioada de stare a bolii. Aceasta poate simula un proces expansiv intracranian (aspect de encefalită pseudotumorală). Manifestările neurologice sunt expresia afectării cu predilecție a lobului temporal și constau în tulburări de comportament și personalitate, dificultăți de vorbire, afazie, halucinații olfactive, vizuale și auditive, anosmie, amnezie. [2,7]. La această simptomatologie se pot adăuga manifestări extrapiramidale, tremor, paralizii [2], obnubilare până la comă, hemiplegie. [6]. Jumătate din bolnavi prezintă crize comițiale parțiale sau generale și o treime din pacienți asociază semne focale (hemipareză, hemianopsie). [3,5]. Lipsesc leziunile herpetice cutaneomucoase.

Afectarea meningeală este deseori prezentă. Lichidul cefalorahidian este modificat ușor sau moderat. Numărul de elemente este sub 500/mm^3, cu predominanță limfocitară, iar albuminorahia sub 1 g/l, în majoritatea cazurilor. [6]. Uneori, în lichidul cefalorahidian sunt prezente hematii în număr relativ important. [7]

Diagnosticul de certitudine se stabilește prin identificarea ADN HSV prin PCR în LCR, având o sensibilitate de 98% și specificitate de 94%. Rezultate fals negative pot fi prezente în probele LCR ce conțin compuși porfirinici rezultați din degradarea componentelor hem ale eritrocitelor. [1]

Examenul imagistic cerebral, în special RMN, evidențiază, de obicei după prima săptămână de boală, leziuni necrotico-hemoragice localizate frontotemporal, insulare, cu edem și efect de masă. [3]. Examenul EEG nu evidențiază leziuni specifice encefalitei herpetice, dar prezintă modificări focale localizate la nivelul lobului temporal, la aproape toți pacienții cu encefalită herpetică diagnosticată prin biopsie cerebrală sau prin PCR. [1]

Tratamentul de elecție pentru encefalita herpetică este cu acyclovir, administrat pe cale parenterală (10 mg/kg la 8 h timp de 14-21 de zile). Nu au fost identificate beneficii ale continuării tratamentului cu valacyclovir pe cale orală pe termen lung sau ale terapiei adjuvante cu corticosteroizi. [1]

Printre factorii ce influențează prognosticul encefalitei herpetice se numără vârsta, starea de conștiență (evaluată prin Glasgow Coma Score), nivelul de imunodepresie sau durata de timp de la debutul simptomelor până la inițierea terapiei cu acyclovir. [1]

Evoluția poate fi rapid nefavorabilă, cu paralizii focale, hemipareze, comă și deces, sau lent progresivă, cu febră, tulburări de comportament, pusee de psihoză acută, halucinații, somnolență, inițial intermitent, apoi permanent, urmate de convulsii și comă. [7]

În absența terapiei, evoluția naturală a bolii este spre deces în 60-85% din cazuri. Pacienții supraviețuitori pot prezenta sechele neuropsihice foarte grave. [4,6,7]. În formele mai puțin grave de boală și cu evoluție favorabilă, aceasta este de lungă durată, cu tulburări de atenție, de dispoziție sau de memorie. În aceste cazuri, recuperarea este posibilă în totalitate, dar pe parcursul a mai multor luni de zile. Unii pacienți pot dezvolta tardiv sindroame psihotice. [6]

Encefalita cu virus varicelozosterian (VZV)

Invazia sistemului nervos central (SNC) de către VZV se poate produce atât în timpul infecției primare (varicelă), cât și în timpul reactivării infecției latente (zoster). [1]

Ataxia cerebeloasă acută este simptomul cel mai frecvent în encefalita ce însoțește infecția primară, mai ales la copiii cu vârsta sub 15 ani. Manifestările clinice debutează cu tulburări de mers, tremor, vărsături și cefalee, simptome ce apar la aproximativ 1-3 săptămâni de la debutul varicelei. Examenul LCR este sugestiv, prezentând pleiocitoză limfocitară cu proteinorahie crescută. La examinarea imagistică cerebrală nu se decelează modificări, iar evoluția este în general spre vindecare cu recuperare completă. [1,8]

Un număr redus de studii sugerează că anumite genotipuri virale se caracterizează prin neurotropism și determină invazie cerebrală. Genotipurile conținute în vaccin se asociază rar cu invazia SNC. [1,8]

Tratamentul de elecție este cu acyclovir administrat pe cale parenterală (10 mg/kg la 8 h, timp de 10-14 zile), iar ca alternativă ganciclovir. Ghidurile menționează, de asemenea, și corticoterapie adjuvantă. [1,9]

Encefalita cu cytomegalovirus (CMV)

Invazia SNC de către CMV se produce frecvent la pacienții cu imunodepresii severe, post-transplant de organe sau cu infecție HIV.

La pacienții cu infecție HIV, encefalita se produce mai ales la cei cu un nivel al limfocitelor CD4 sub 50 cel/μl. Manifestările clinice debutează cu o encefalopatie febrilă nespecifică, iar semnele focale pot lipsi. Alterarea statusului mental se poate instala brusc sau treptat, sub forma

unei ventriculoencefalite slab progresive ce asociază și paralizii de nervi cranieni. [1,10]

Aspectul caracteristic RMN cerebrale este de leziuni hiperintense T2 localizate periventricular în substanța albă, cu priză de contrast ependimală în T1. Examenul LCR este nespecific, cu pleiocitoză limfocitară și discretă hiperproteinorahie. Diagnosticul de certitudine se stabilește pe baza examenului PCR ADN CMV pozitiv în LCR. [1,10]

Durata medie de supraviețuire este de aproximativ 42 de zile. Se recomandă tratament cu ganciclovir (5 mg/kg i.v. la 12 h), în asociere cu foscarnet (60 mg/kg i.v. la 8 h sau 90 mg/kg la 12 h). Doza de atac se administrează aproximativ 2-3 săptămâni, urmată de tratament de menținere, în doze mai mici. [1,11]

Encefalita cu virus Epstein-Barr (EBV)

Se estimează că frecvența encefalitei EBV la copii este de aproximativ 10% din totalul encefalitelor diagnosticate. Manifestările clinice sunt reprezentate de alterarea conștienței, convulsii, febră, cefalee și deficite neurologice focale. Examenul LCR evidențiază pleiocitoză ușoară, cu proteinorahie moderată și glicorahie normală. Afectarea cerebrală se evidențiază la examenul RMN ca leziuni hiperintense T2/FLAIR localizate la nivelul ganglionilor bazali, în talamus, lobii temporali și substanța albă subcorticală. Anomaliile EEG sunt cel mai des reprezentate de unde lente, generalizate sau focalizate, unde delta ritmice intermitente sau descărcări epileptiforme. [1,12]

Diagnosticul se bazează pe identificarea EBV în LCR prin PCR sau a sintezei intratecale de anticorpi anti-EBV (IgM anti-capsidă virală sau raport crescut IgG anti-capsidă virală în LCR/plasmă). Totuși, datele din literatură sugerează că la pacienții cu serologie EBV sugestivă pentru infecție acută, identificarea ADN EBV în LCR poate fi corelată și cu alte cauze infecțioase. Unele studii sugerează că infecțiile SNC de cauză EBV asociază încărcătură virală mare și leucocitoză semnificativă în LCR. [1,13]

Se consideră că tratamentul cu ganciclovir și corticoterapia au un efect benefic în evoluția pacienților cu encefalită virală. Rata de mortalitate este mai mică de 10% și aproape toți pacienții (90%) au evoluție favorabilă, cu recuperare completă. [1]

Encefalita cu herpesvirus 6 (HHV6)

Encefalita cu HHV6 a fost descrisă mai frecvent la pacienții imunodeprimați, mai ales la cei cu transplant allogenic de măduvă osoasă. La acești pacienți, afectarea cu predilecție a sistemului limbic determină tulburări ale memoriei de scurtă durată, insomnie și convulsii. Examenul RMN cerebral evidențiază leziuni cu semnal hiperintens în T2 la nivelul

lobului temporal, porțiunea medială. Diagnosticul se stabilește pe baza identificării HHV6 în LCR. [1,14]

La pacienții imunocompetenți, infecția cerebrală are aspectul de encefalită focală. Examenul LCR evidențiază pleiocitoză limfocitară cu hiperproteinemie. Datorită riscului de rezultat fals pozitiv al PCR ADN HHV6 (latența acestuia în celulele mononucleare), diagnosticul este confirmat de încărcătura virală HHV6 înaltă în LCR. [1,15]

Tratamentul encefalitei HHV6 este asemănător cu cel al infecțiilor cerebrale cauzate de CMV. HHV6 este rezistent la acyclovir, dar sensibil la ganciclovir și foscarnet. Deși virusul este sensibil și la cidofovir, acesta nu este utilizat, deoarece nu se cunoaște exact gradul de penetrabilitate în SNC și riscul de reacții adverse este crescut. Deoarece datele din literatură privind tratamentul antiviral al encefalitei HHV6 sunt incerte, ghidurile actuale menționează tratamentul cu ganciclovir și foscarnet ca recomandare la pacienții cu imunodepresie post-transplant allogenic de măduvă osoasă, respectiv ca indicație la pacienții imunocompetenți. [1,11]

Encefalita cu herpesvirus B

Herpesvirusul B este singurul herpesvirus nonuman care afectează și omul, asociind rate crescute de mortalitate. Maimuțele din genul *Macaca* (macaci), purtători asimptomatici ai virusului, reprezintă atât rezervorul, cât și sursa de infecție. Se transmite la om prin mușcături, zgârieturi de maimuță sau contactul mucoaselor cu fluidele infectate. Local apar leziuni veziculoase, iar sistemic se dezvoltă un sindrom pseudogripal, cu febră, frisoane, mialgii și cefalee. Odată cu invazia cerebrală, se instalează diplopie, ataxie, hiperestezie, agitație și paralizii ascendente. Rata de mortalitate este de 100% în cazul apariției manifestărilor cerebrale, astfel că tratamentul trebuie inițiat imediat după expunere, fără a aștepta debutul simptomelor. [1,16]

Pentru diagnostic se efectuează culturi din probele recoltate din plăgi sau de la locul contactului, respectiv teste serologice sugestive pentru un răspuns imun (anticorpi) din serul pacienților cu infecție acută sau în convalescență. Probele trebuie prelucrate în laboratoare cu nivel 4 de biosiguranță. [1,16]

Pacienții cu boală simptomatică, dar fără manifestări cerebrale, primesc fie acyclovir (12,5-15 mg/kg la 8 h), fie ganciclovir pe cale parenterală (5 mg/kg la 12 h). La pacienții cu afectare cerebrală se recomandă tratamentul cu ganciclovir. Durata tratamentului este de cel puțin 14 zile și se continuă până la remiterea simptomatologiei sau negativarea culturilor. Odată cu sistarea terapiei injectabile, pacienții trebuie monitorizați pentru eventuale recăderi, prin culturi de la nivelul mucoasei orale sau conjunctivale, inițial săptămânal, iar ulterior o dată sau de

două ori pe an. Se recomandă tratament pe viață cu valacyclovir pe cale orală. [1,17]

Profilaxia post-expunere presupune administrarea de valacyclovir oral (1 g la 8 h, timp de 14 zile). [1,17]

2. Encefalite acute determinate de virusuri cu transmitere vectorială (arbovirusuri)

Vectorii care favorizează cel mai frecvent răspândirea virusurilor ce determină encefalite sunt țânțarii și căpușele.

Arbovirusurile aparțin cel mai des uneia din următoarele familii: *Togaviridae, Flaviviridae, Bunyaviridae* și *Reoviridae*, fiecare virus fiind transmis de un vector specific. [1]

Majoritatea arbovirusurilor prezintă un ciclu de viață ce se desfășoară independent de infecția umană. Replicarea virală se realizează în celulele dendritice și în macrofagele de la nivelul porții de intrare, respectiv în ganglionii limfatici, determinând viremia primară cu diseminarea virusului în organele periferice, inclusiv SNC. Neurotropismul și capacitatea de invazie cerebrală sunt influențate de o serie de factori ce țin atât de virus, cât și de gazdă. Diseminarea cerebrală se realizează de obicei prin penetrarea microcirculației cerebrale ca urmare a infectării celulelor endoteliale, diapedeza leucocitelor infectate sau penetrarea plexurilor coroide. Odată cu depășirea barierei hematoencefalice se realizează infectarea și distrugerea neuronilor. Răspunsul imunologic al gazdei favorizează atât clearance-ul viral, cât și apoptoza neuronilor prin mecanisme mediate imunologic. [1,18,19]

Encefalita acută cu virus West Nile (WNV)

În anii '50, în Israel au fost diagnosticate primele cazuri de meningoencefalită acută cu virus West Nile. În anii '90 s-au înregistrat focare epidemice în Europa de Sud-Est (inclusiv România), urmate de epidemii în America de Nord și Australia. [5]

Virusul West Nile aparține familiei *Flaviviridae*. În natură, rezervorul de virus este reprezentat de păsări, iar circulația virusului este asigurată de țânțarii ornitofili din specia Culex, în principal *Culex pipiens*. [5]. Transmiterea virusului la om se face prin intermediul acelorași țânțari și rar prin transplant de organe infectate, transfuzii de sânge sau alăptare. Dintre mamifere, cabalinele sunt cele mai expuse infecției. [1]

La om, ca și la păsări și mamifere, infecția cu virusul West Nile evoluează, în cele mai multe cazuri, asimptomatic sau sub forma unui sindrom febril pseudogripal (febra West Nile), ce poate asocia și un rash maculopapulos diseminat pe trunchi și membre. Afectarea sistemului nervos (meningită, meningoencefalită, encefalită, encefalomielită sau paralizii flasce) este rară (<1%) și prezentă în special la persoanele vârstnice. Au

fost descrise, de asemenea, sindroame de rabdomioliză, corioretinită, miozită sau disfuncții ale sistemului nervos autonom. [20,21]

Pe lângă vârstă, alți factori de risc pentru afectarea cerebrală sunt hipertensiunea, diabetul, imunodepresia (post-transplant), factorii genetici. [22,23]

O treime dintre bolnavii cu afectare cerebrală prezintă meningită, iar două treimi encefalită.

Incubația este de 2-7 zile (uneori mai lungă, până la 14 zile). Debutul bolii este brusc, cu febră, cefalee, dureri retroorbitale, mialgii. Pe acest fond de manifestări clinice, după 1-7 zile de la debut, apar semnele clinice sugestive pentru afectarea sistemului nervos central. Alte semne frecvente ce pot sugera infecția cu WNV (sau un alt flavivirus) sunt mioclonii, tremor sau parkinsonism, slăbiciune musculară generalizată sau de tip neuron motor periferic, asociind hipotonie și areflexie cu păstrarea sensibilității. Tremorul afectează în general brațele, asociind componentele posturală și kinetică. Parkinsonismul include semne precum bradikinezia, hipomimia sau instabilitatea posturală, iar miocloniile se aseamănă cu cele descrise în afecțiunile prionice și afectează în general extremitățile superioare și fața. Afectarea cerebelului se manifestă prin lipsa coordonării și mers ataxic. Au fost descrise și neuropatii de nervi cranieni, mai ales paralizie facială periferică, atât uni-, cât și bilaterală. [20,24]

Uneori, evoluția este bifazică, cu o scurtă perioadă de ameliorare a simptomatologiei clinice înainte de constituirea encefalitei. Rar, afectarea sistemului nervos poate îmbrăca forma unei encefalomielite acute.

Parametrii biologici nu suferă modificări semnificative, pacienții având hemograma normală sau ușoară leucocitoză. Examenul LCR evidențiază pleiocitoză (cu predominanța neutrofilelor în unele cazuri), hiperproteinemie și glicorahie normală. Examenul RMN prezintă modificări în 50-70% din cazuri, acestea fiind sugestive pentru afectarea talamusului, ganglionilor bazali sau a trunchiului cerebral și, mai rar, a substanței albe cu localizare profundă. [25]

Diagnosticul se bazează pe identificarea anticorpilor specifici IgM anti-WNV în LCR prin metode imunoenzimatice (ELISA). Deoarece anticorpii de tip IgM pot persista în LCR perioade îndelungate (chiar mai mult de 1 an), în unele cazuri este necesară analiza în dinamică a markerilor serologici de tip IgM și IgG pentru a diferenția infecția acută de cea cronică. Identificarea WNV prin PCR în LCR are specificitate înaltă, dar este mai puțin sensibilă comparativ cu investigațiile serologice. Această metodă de diagnostic este utilă mai ales în stadiile inițiale ale infecției, înainte de apariția răspunsului imun, în special la pacienții cu imunodepresie, la care seroconversia poate fi absentă sau tardivă. Rezultate fals pozitive ale testelor serologice pot apărea în caz de infecție sau vaccinare împotriva altor flavivirusuri, cum ar fi virusul encefalitei St. Louis, virusul

febrei galbene sau virusul encefalitei japoneze. În anumite cazuri este necesară confirmarea rezultatelor testelor ELISA prin alte metode. [26]

Nu există tratament specific. Datele din literatură privind eficiența tratamentului cu imunoglobuline administrate pe cale intravenoasă, ce conțin titruri înalte de anticorpi anti-WNV, interferon-α sau corticoterapie, sunt puține și neconcludente. [27]

Letalitatea se situează între 4 și 15%. [28]. Cele mai multe cazuri severe, ca și cele mai multe decese, se întâlnesc la persoane în vârstă și cu diferite comorbidități. Nu există date exacte despre frecvența și severitatea sechelelor. Se estimează că aproximativ 40% din pacienții cu tremor/parkinsonism/mioclonii prezintă încă simptome reziduale la 6 luni de la episodul de infecție acută, acestea persistând chiar și după 18 luni în aproximativ 20% din cazuri. Tulburările cognitive, diminuarea vitezei de reacție sau a dexterității după 3 luni de la episodul de infecție acută au fost descrise la aproximativ 50% din pacienți. [29]

În timpul epidemiei din vara anului 1996 din România, la Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș" din București s-au internat 166 de cazuri de encefalită/meningoencefalită acută cu virus West Nile, majoritatea având vârsta peste 65 de ani (72,3% din cazuri). Debutul bolii a fost în cele mai multe cazuri brusc (86,5%). Manifestările clinice prezentate au fost: febră (92,5%), cefalee (92,2%), redoarea cefei (90,41%), diferite grade de afectare a conștienței până la comă (89,2%), vărsături (65%), astenie importantă (54,8%), ataxie (44%), tremor al extremităților (40,4%), mialgii (30,1%), agitație psihomotorie (21,1%), pareză/paralizii (15,1%), disartrie (14,5%), diaree (13,9%), fotofobie (13,9%), artralgii (6%), erupții cutanate (4,8%), parestezii (4,8%), hiperemie conjunctivală (3%) și dureri retroorbitare (3%). [28]. Febra a avut valori cuprinse între 37,1°C și 39°C, cu o durată cuprinsă între o zi și 17 zile (în medie 6 zile). Numărul de elemente din lichidul cefalorahidian a variat între 5-500 elemente/mm^3, iar albuminorahia a prezentat valori normale sau ușor crescute. [28]. Rata fatalității a fost de 15,1%. [28]

Encefalita euroasiatică de căpușe (euroasiatic tick-borne encephalitis)

Encefalita euroasiatică de căpușe este provocată de virusuri din grupul *flavivirusurilor* transmise prin mușcătura de căpușă, grup ce prezintă mai multe variante, cu răspândire geografică diferită, dintre care trei sunt principale [1,3]:

– virusul encefalitei de căpușe din Europa (anterior denumit virusul encefalitei din Europa Centrală), răspândit în Peninsula Scandinavică, Europa și statele estice din fosta Uniune Sovietică;

– virusul encefalitei din Extremul Orient (anterior denumit virusul encefalitei ruse de primăvară-vară), răspândit în estul Rusiei, Coreea, China și anumite zone din Japonia și țările baltice;

– virusul encefalitei din Siberia (anterior cunoscut sub numele de virusul encefalitei din vestul Siberiei), ce poate fi identificat în toate zonele endemice pentru encefalita de căpușe din Rusia.

Alte variante virale, de mai mică importanță, sunt prezente în regiunea balcanică (Grecia și Bulgaria), Turcia și Spania, dar și în India, Arabia Saudită sau Egipt. [1]

Rezervorul de virus în natură este reprezentat de rozătoarele sălbatice (în principal), dar și de alte animale sălbatice (cerbi, căprioare, porci mistreți, iepuri) sau domestice (capre, oi, bovine, câini) și păsări. Animalele nu dezvoltă de obicei o boală manifestă clinic, dar elimină virusul prin lapte pe toată durata viremei (până la 7 zile). [2]

Transmiterea virusurilor se face, în principal, prin intermediul căpușelor (*Ixodes ricinus* în Europa și *Ixodes persulcatus* în Asia), pe cale orizontală, între căpușe și vertebrate, iar în sezonul de iarnă pe cale verticală la căpușe. Căpușele pot transmite virusul în oricare din stadiile lor de dezvoltare (larvă, nimfă, adult). Căpușa rămâne infectată toată viața și poate transmite virusul descendenților, pe cale transovariană. Ea constituie nu numai vectorul principal, ci și un rezervor important în natură. [2]. În plus, se pare că virusul se poate transmite de la căpușă la căpușă (prin intermediul celulelor sistemului reticuloendotelial și al celulelor inflamatorii de la nivelul gazdei), dacă acestea se hrănesc de pe tegumentul aceleiași gazde, fără a fi necesară existența unei faze viremice în sângele gazdei. [30]

Infecțiile umane apar accidental în ciclul de transmitere al virusului. [1]. Focarele de transmitere se caracterizează prin stabilitate crescută, dar pot varia în funcție de modificările climatice și de mediu. Astfel, infecțiile apar cu frecvență crescută din aprilie până în noiembrie, mai ales în lunile de vară și în octombrie. Cele mai multe cazuri apar la pacienți cu vârsta cuprinsă între 20 și 50 de ani, frecvent de sex masculin, reflectând expunerea profesională în păduri și ferme. Risc de infecție există și la copiii ce frecventează locurile de joacă în natură sau persoanele cu expunere vocațională. Expunerea de scurtă durată nu asociază un risc foarte crescut de transmitere. [31]. Este posibilă, de asemenea, și transmiterea prin lapte nepreparat sau produse din lapte neprelucrat termic provenit de la animale infectate (în special capre), deoarece virusul este stabil la pH acid. [1]. Transmiterea aerogenă este, de asemenea, posibilă (rar) în spații închise, prin aerosoli contaminați cu particule virale provenite de la animale sau căpușe. [2,7,32]

Perioada de incubație este variabilă, între 4 și 21 de zile, reflectând perioada de replicare virală în celulele Langerhans de la nivel tegumentar și din ganglionii limfatici locali, respectiv viremia de scurtă durată prezentă înainte de invazia cerebrală. Virusul este dificil de izolat în sânge, de obicei în prima săptămână după debutul simptomelor, dar

înainte de apariția manifestărilor cerebrale, sau mai târziu, la pacienții imunodeprimați. Infecțiile subclinice reflectă clearance-ul periferic al virusului realizat înainte de invazia cerebrală. [33,34]

Mecanismul prin care se produce neuroinvazia virală nu este cunoscut deplin. Se consideră că virusul pătrunde în SNC de-a lungul endoteliului vascular, fie prin transfer pasiv sau prin replicare în celulele endoteliale. Traversarea barierei hematoencefalice se realizează și prin transportul virusului cu ajutorul monocitelor infectate. La nivel cerebral, virionii se răspândesc de la o celulă la alta. Modificările patologice includ congestia și inflamația meningeală, edemul cerebral și encefalita, ce afectează cu predilecție hipocampusul, cortexul temporal, talamusul, substanța neagră, cerebelul, regiunea periventriculară din trunchiul cerebral și regiunea anterioară a coloanei vertebrale. Datorită degenerescenței neuronale focale și a necrozei cu neuronofagie, se formează noduli gliali, ce iau aspectul de modificări spongiforme pe măsură ce evoluția este spre vindecare. Antigenele virale sunt prezente în corpii neuronali, iar mai târziu în celulele fagocitare. Moartea neuronilor este influențată de o varietate de procese, incluzând apoptoza, vacuolizarea sau ruperea membranelor. Studiile indică faptul că, în cazul encefalitei de căpușe, distrugerea neuronilor se realizează mai degrabă prin procese mediate imunologic decât prin liza virală directă. [33,35,36]

Virusul este dificil de izolat din LCR. Este izolat mai frecvent la pacienții cu forme fulminante și fatale. Acest lucru se explică prin absența anticorpilor intratecali, fapt ce indică un rol important al anticorpilor de neutralizare în procesul de recuperare. [37]

Cam 75% din pacienți își pot aminti mușcătura de căpușă ce a avut loc cu aproximativ 8 zile anterior debutului simptomatologiei. Inițial se instalează un sindrom pseudogripal, cu febră, frisoane, mialgii, ce pot fi însoțite de fasciculații, cefalee, greață, vărsături și astenie. După aproximativ o săptămână, aceste simptome se remit spontan și, de cele mai multe ori, sunt singurele manifestări ale bolii. În cazurile în care evoluția este spre afectarea SNC, după o perioadă de 2-8 zile reapar febra înaltă, cefaleea și vărsăturile. Această a doua fază se poate limita la o formă meningitică, manifestându-se ca meningită (mai frecvent la copii), sau poate evolua ca o meningoencefalită, sau ca o formă poliomielitică, cu paralizii flasce, sau chiar ca o poliradiculonevrită, cu paralizii de tipul celor din sindromul Guillain-Barré, care de obicei se remit spontan. Vârsta înaintată este unul din cei mai importanți factori de risc asociați atât cu afectarea SNC, cât și cu formele severe de boală. [38]

Semnele clinice specifice encefalitei includ alterarea stării de conștiență, ataxie, tremor, parestezii, deficite focale și uneori convulsii. Paraliziile subacute și progresive ale musculaturii membrelor, respectiv epilepsia cronică, sunt caracteristice encefalitei de căpușe. Parezele pot fi

tranzitorii sau pot evolua spre slăbiciune și atrofie musculară permanentă. Mușchii umărului și cei ai membrului superior sunt cel mai frecvent afectați. Au fost descrise și incontinența urinară sau alte disfuncții autonome. Afectarea nervilor cranieni III, VII, IX, X și XI determină paralizie facială periferică, disfagie și deficite ale vederii. În unele cazuri a fost raportat sindrom hemoragic. [39]

Evoluția este în general favorabilă, mai ales la copii, prognosticul fiind afectat odată cu înaintarea în vârstă. [1]

În prima fază a infecției este prezentă leucopenia, urmată de leucocitoză de până la 20 000/mm^3 și din nou leucopenie înainte de convalescență. În faza de viremie inițială poate fi prezentă trombocitopenia, iar la debutul simptomelor neurologice un sindrom biologic inflamator (VSH și proteina C reactivă cu valori crescute). Au fost descrise, de asemenea, citoliza hepatică și modificări pe ECG. [40,41]

Examenul LCR indică pleiocitoză limfocitară moderată, cu proteinorahie normală la debut, dar cu valori în creștere pe parcursul următoarelor 6 săptămâni, și o creștere a indicelui IgG, sugestiv pentru sinteza intratecală. Afectarea permeabilității barierei hematoencefalice, obiectivată prin modificarea raportului concentrației albuminei în LCR și ser, poate persista chiar și 1 an. [41-43]

Examenul RMN cerebral este sugestiv pentru leziuni localizate în talamus și la nivelul ganglionilor bazali, iar examenul EEG arată unde lente difuze în 90% din cazuri, cu sau fără leziuni focalizate. [41-43]

Comparativ cu alte encefalite, encefalita de căpușe are cea mai lungă durată de boală, respectiv de spitalizare. Acest pattern și prezența paraliziilor spinale pot orienta diagnosticul. [1]

Diagnosticul se bazează pe izolarea virusului, care este facilă în fazele timpurii ale bolii, când pacienții au viremie înaltă și titruri de anticorpi adecvate. Rt-PCR este metoda utilizată pentru a detecta viremia în ser, dar în LCR această metodă nu și-a dovedit eficiența. Virusul a fost izolat și în probe de biopsie recoltate de la nivel cerebral sau din plămâni, ficat, splină sau rinichi. [1]

Testele serologice se bazează pe izolarea anticorpilor de tip IgM (prin metoda ELISA) și de tip IgG (prin imunofluorescență indirectă) în LCR și în plasmă. Anticorpii de tip IgM pot apărea întâi în LCR. Testarea serologică este indicată în a 7-a – a 10-a zi de boală. [1]

Nu există tratament etiologic, doar simptomatic. Corticoterapia determină remiterea mai rapidă a febrei, dar și prelungirea duratei de spitalizare. Încercările de tratament cu agenți imunomodulatori nu au evidențiat un efect favorabil. [1]

În prezent este disponibil un vaccin, comercializat de 4 țări, ce se caracterizează prin tolerabilitate și imunogenitate crescută în zonele endemice. Oferă imunitate pentru toate cele 3 subtipuri virale. [44,45]

Encefalita de căpușe din Europa

Anterior cunoscută ca encefalita de căpușe a Europei Centrale, este prezentă în estul Franței, sudul Germaniei, Austria, Cehia, Slovacia, Polonia, Ungaria, România. [4,46]. În România, cele mai multe cazuri sunt înregistrate în partea de nord-vest a țării (Maramureș, nordul și vestul Transilvaniei), dar au fost semnalate cazuri și în Bucovina, Brașov sau bazinul râului Argeș. [2]. În Europa se înregistrează anual 2 000-3 000 de cazuri. Există, în ultimii ani, o tendință de creștere a numărului de cazuri și o extindere a bolii către Europa de Nord (Polonia, Finlanda, statele baltice) și de Est, dar și spre altitudini indemne până de curând, datorită încălzirii globale. Riscul de mușcătură de căpușă este mai mic la peste 400 metri altitudine și cvasi-nul la peste 1 000 metri. Cele mai multe cazuri se înregistrează în lunile mai-iunie și septembrie-octombrie. La 80% din persoane, infecția este inaparentă. [46]

Incubația este, în medie, de 7-15 zile. Debutul este de obicei brusc, cu febră, frisoane, cefalee intensă. Uneori sunt prezente dureri articulare, catar rinofaringian sau tulburări digestive. [2]

Evoluția bolii este deseori (75% din cazuri) bifazică. Inițial, în faza viremică a bolii, tabloul clinic este de tip pseudogripal, cu o simptomatologie deseori puțin exprimată și o durată de 4-7 zile (maximum 15 zile). [2,4]. Urmează o perioadă de afebrilitate, cu o durată de 7-10 zile, caracterizată prin astenie.

Faza encefalitică debutează brusc, cu febră înaltă, frisoane, cefalee intensă, dureri retrooculare, fotofobie, vertij, vărsături, tremurături ale mandibulei, limbii, membrelor superioare. Tulburările conștienței sunt întotdeauna prezente, dar, de obicei, ușoare sau medii: dezorientare, confuzie, bradipsihie, afazie temporară, halucinații, delir, hipersomnie, inversarea ritmului nictemeral. Coma este rar prezentă. [2]

Afectarea sistemului nervos se manifestă ca encefalită sau, mai rar, ca encefalomielită, situație în care, pe lângă manifestările de encefalită, sunt prezente paralizii spinale de tip flasc, asimetrice, care pot fi urmate de atrofii musculare. [2]

Boala are o durată de 3-6 săptămâni și o convalescență de lungă durată. [32]. Encefalita de căpușe central-europeană este o boală cu evoluție favorabilă, letalitate mică (1-2%) și sechele rare (10-20%). [4,6,7]

Există un vaccin cu virus inactivat, care conferă o bună protecție (98%). Se efectuează trei administrări: a doua doză la 1-3 luni de la prima doză, iar a treia doză la 5-12 luni după cea de-a doua.

O administrare unică asigură, după 4 săptămâni, o protecție de 50-75%. În caz de urgență se poate efectua o vaccinare rapidă. Primele două administrări în zilele 1 și 14 și a treia administrare după 5-12 luni.

Protecția vaccinală durează aproximativ 3-10 ani, după care, dacă este nevoie, se efectuează un rapel. La persoanele cu vârsta peste 60 de

ani rapelul se efectuează la 3 ani. Dacă vaccinarea s-a efectuat la mai mult de 10 ani, se va efectua o vaccinare completă.

La copiii cu vârsta cuprinsă între 1-16 ani se efectuează vaccinarea cu vaccin pentru copii sau jumătate din doza vaccinală pentru adulți. [47]

Encefalita din Extremul Orient

Anterior cunoscută ca encefalita rusă de primăvară-vară/encefalita de taiga, a fost diagnosticată pentru prima dată în regiunea siberiană a Rusiei. Este întâlnită pe un teritoriu vast, din estul Peninsulei Scandinave, până în munții Urali, Siberia, Coreea, China și Japonia. În țara noastră este prezentă în special în nordul Moldovei, dar și în regiuni subcarpatice. [4,7]. Boala afectează cu predilecție muncitorii forestieri, pădurile oferind cele mai bune condiții de mediu pentru căpușe și animalele rezervor de virus. [3]

Incubația este în medie de 7-10 zile. Debutul simptomatologiei este brusc, cu manifestări de tip pseudogripal (febră, cefalee, mialgii), iar evoluția este bifazică. [2,4]. Inițial se manifestă o fază de tip gripal, urmată în 70% din cazuri de afectarea sistemului nervos central. [4,32]. Între cele două faze poate exista o perioadă de 3-4 zile (maxim 8) de ameliorare a simptomatologiei (inclusiv a febrei) sau chiar de aparentă stare de sănătate. [2]

Perioada encefalitică a bolii, cu o durată de 8-14 zile, este anunțată de un nou episod febril, la care se asociază modificări de conștiență (obnubilare, dezorientare, delir), convulsii, diferite pareze și paralizii. Uneori este prezent și un sindrom meningeal. [2,4]

Evoluția este deseori severă, cu apariția comei și a tulburărilor cardiorespiratorii bulbare. [4]. Dintre formele clinice, se detașează forma poliomielitică, în care bolnavii prezintă paralizii flasce ale musculaturii centurii scapulohumerale drepte, urmate de atrofii musculare. Se consideră că afectarea acestui grup muscular se datorează faptului că este mai solicitat în activitatea de zi cu zi și cea profesională. Afectarea, mult mai rar, a musculaturii membrelor inferioare și prezența bolii preponderent la adulți sunt elemente care o diferențiază de poliomielită. [2]

Boala are o evoluție mai severă (mortalitate de până la 20%), comparativ cu encefalita Europei Centrale (1-2%) sau a encefalitei din Siberia (6-8%). Persoanele care supraviețuiesc pot prezenta diferite sechele (crize epileptiforme, retard psihic, psihoze, atrofii musculare, hiperkinezii, paralizii spastice). [1,4,7,32]

Encefalita scoțiană (Louping-ill)

Este produsă de un *flavivirus*, considerat în prezent o variantă a virusului encefalitei de căpușe central-europene. [3]. Virusul a fost izolat

pentru prima dată la oi, în Scoția, în 1930. [1]. Este o boală ocupațională rară, ce apare mai frecvent la medicii veterinari, îngrijitori de oi sau măcelari.

Virusul este prezent în Anglia și Irlanda, unde produce la oi meningoencefalită acută. A fost semnalat și în Norvegia. La oi, encefalita este severă, manifestându-se prin ataxie cerebeloasă, tremurături, paralizii și comă. [3]

Transmiterea virusului la om se face prin mușcătura de căpușă și mai rar prin ingestia de lapte neprelucrat termic provenit de la un animal infectat.

La om, encefalita se manifestă prin ataxie, tulburări de echilibru, pareze de nervi cranieni, obnubilare. [2]. A fost raportat un caz complicat cu sindrom hemoragic, la un pacient cu expunere profesională în laborator. Encefalita este de obicei ușoară, bifazică, cu evoluție favorabilă. [1]

Encefalita cu virusul febrei de Colorado

Virusul febrei de Colorado aparține familiei *Reoviridae* și se transmite prin intermediul căpușei de lemn *Dermacentor andersoni,* preponderent în regiunea muntoasă din vestul Statelor Unite și Canada, la altitudine de peste 1 200 m. [48]

Ciclul de viață enzootic se desfășoară între mamifere mici (marmote, diferite specii de veverițe) și căpușa Dermacentor andersoni. Căpușa rămâne infectată pentru tot restul vieții, în toate stadiile de dezvoltare (larvă, nimfă și adult). Omul este gazda finală, iar riscul de infecție este crescut în lunile de vară. [1]

Aproape toți pacienții cunosc un istoric de mușcătură de căpușă. Perioada de incubație este variabilă, până la 14 zile, cu o medie de 3 zile. Debutul afecțiunii este brusc, cu febră, frisoane, mialgii, cefalee severă, hipersensibilitate tegumentară și astenie marcată. Pot fi prezente manifestări gastrointestinale, precum greață, vărsături și diaree, iar aproximativ 15% din pacienți descriu un rash maculopapulos sau petesial. Au mai fost descrise faringite, limfadenopatii și splenomegalie moderată. În 50% din cazuri febra se remite după 2 zile, dar poate reapărea, urmând un pattern bifazic. Pacienții cu vârsta peste 30 de ani resimt o fatigabilitate persistentă timp de aproximativ 3 săptămâni după perioada de convalescență. [49]

Afectarea cerebrală sub formă de encefalită sau meningită apare în 5-10% din cazuri, frecvent la copii. Semnele și simptomele de afectare neurologică includ redoarea cefei, fotofobia și alterarea moderată a conștienței. [49]

Virusul febrei de Colorado afectează celulele sistemului hematopoietic, determinând o infecție persistentă cu neutropenie, trombocitopenie și anemie moderată. Examenul LCR evidențiază pleiocitoză limfocitară

moderată și proteinorahie normală sau ușor crescută. Diagnosticul se stabilește prin identificarea anticorpilor de tip IgM prin metoda ELISA de captură, prin reacții de neutralizare sau fixare a complementului. [50]

Nu există tratament etiologic specific. Evoluția este favorabilă, cu recuperare totală. A fost raportat totuși un număr redus de decese pe fondul sindromului de coagulare intravasculară secundară infecției cu virusul febrei de Colorado. [49]

Encefalita St. Louis

Este produsă de un arbovirus din genul *Flavivirus* (familia *Flaviviridae*), transmis la om prin intermediul țânțarilor din genul *Culex*. [2,3,32]. Virusul este înrudit cu virusul encefalitei japoneze și virusul West Nile. Se cunosc cel puțin 7 serotipuri virale. [3]. Virusul este răspândit din sudul Canadei până în Argentina, dar și în Antilele Mari și Caraibe. [3]. Rezervorul de virus în natură este reprezentat în mod obișnuit de păsări. [1,3]

Boala este prezentă, endemic și epidemic, în special în centrul și estul Statelor Unite și în California, în lunile august-septembrie. [3]

Perioada de incubație este de aproximativ 4-21 de zile. La om, cele mai multe infecții evoluează inaparent sau sub forma unui sindrom pseudogripal febril. Afectarea sistemului nervos central este prezentă sub formă de meningită sau encefalită. [2,3]. Pacienții cu vârsta peste 60 de ani fac frecvent encefalită [90%], în timp ce la tinerii cu vârsta sub 20 de ani, encefalita apare în proporție de aproximativ 50%. [1]

Debutul este brutal, cu febră, cefalee, stare de rău. După aproximativ 1 săptămână apar semnele sugestive pentru afectarea sistemului nervos: redoare de ceafă, tremurături, ataxie, afazie, paralizii, mioclonii, convulsii, nistagmus, dezorientare, confuzie, comă în formele severe. [1,2,3]

Examenul RMN cerebral este deseori normal, dar poate evidenția în anumite cazuri leziuni hiperintense T2 la nivelul substanței negre. Examenul EEG este modificat la aproape toți pacienții, evidențiind frecvent unde lente difuze, iar la pacienții cu afectare severă descărcări epileptiforme periodice lateralizate. [51]

Parametrii biologici evidențiază leucocitoză periferică, hiponatremie, citoliză hepatică moderată. Diagnosticul se bazează pe identificarea anticorpilor de tip IgM împotriva virusului encefalitei St. Louis în plasmă și în LCR sau pe creșterea de 4 ori a titrului anticorpilor neutralizanți în ser în perioada convalescenței, comparativ cu faza acută a bolii. [52]

Nu există tratament etiologic specific, deși unele studii arată că tratamentul cu interferon α-2 sau interferon α-2β poate fi eficient. [1,11]

Letalitatea variază între 5-30%, valorile cele mai mari înregistrându-se la persoanele cu vârsta peste 65 de ani. [2,3]. Sechelele rare și puțin severe se manifestă de obicei sub formă de neurastenie. [1,2,32]

Encefalita ecvină de Vest

Virusul encefalitei ecvine de Vest este un arbovirus din genul *Alphavirus* (familia *Togaviridae*), izolat inițial din creierul cailor. [53]

Rezervorul de virus în natură este constituit din mamifere din genul Equus (cai, măgari etc.), în rândul cărora pot apărea epizootii, și de păsări, care asigură diseminarea virusului. [3]. La ecvine, encefalitele sunt severe, cu deces în 10-50% din cazuri.

Transmiterea virusului la om se face prin intermediul țânțarilor, în special *Culex tarsalis*. Boala este răspândită pe un teritoriu întins, din sud-vestul Canadei până în Argentina.

Cele mai multe cazuri (în jur de 20 pe an) se înregistrează în vestul Statelor Unite (la vest de fluviul Mississipi). [2,3]. Totuși, pe fondul creșterii ratei de urbanizare a populației și datorită industrializării, numărul cazurilor de encefalită a scăzut semnificativ chiar și în aceste regiuni. [1]

La om, majoritatea infecțiilor evoluează inaparent sau ca boală acută febrilă ușoară. Forma encefalitică este prezentă mai ales la copii. Incubația este de 5-20 de zile. Afecțiunea este mai puțin severă comparativ cu encefalita ecvină de Est. [54]

Debutul este brutal, cu febră, frisoane, cefalee, grețuri, vărsături, la care se adaugă ulterior, în perioada de stare a bolii, semnele afectării sistemului nervos: redoare de ceafă, fotofobie, vertij, iritabilitate, somnolență, ataxie, tremor, mialgii, convulsii, slăbiciune musculară și alterarea stării de conștiență. Paraliziile sunt absente. Lichidul cefalorahidian prezintă pleiocitoză ușoară sau moderată (10-100 elemente/mm^3), inițial polinucleare, apoi mononucleare, proteinorahie normală sau ușor crescută. Diagnosticul se bazează pe identificarea anticorpilor de tip IgM în plasmă sau ser. [54,55]

Nu există tratament etiologic specific. Letalitatea este mai scăzută comparativ cu encefalita ecvină de Est, între 3 și 15%, iar sechelele sunt mai reduse ca frecvență și gravitate. [2,3]

Encefalita ecvină de Est

Virusul encefalitei ecvine de Est este un arbovirus din genul *Alphavirus* (familia *Togaviridae*). Rezevorul de virus în natură este reprezentat de mamifere din genul Equus (cai, măgari etc.), în rândul cărora pot apărea epizootii, și de păsări, care asigură diseminarea virusului. Au fost descrise 4 tulpini de virus, grupul I afectând cel mai des organismul uman. Grupurile IIA, IIB și III sunt răspândite mai ales în America Centrală și de Sud. [56]

Transmiterea virusului la om se face prin intermediul țânțarilor, în special *Culiseta melanura*, dar și alte specii, cum ar fi *Culex* sau *Aedes*. [3]. Boala este prezentă în America de Nord din sudul Canadei (Quebec,

Ontario), până în Florida. În Statele Unite, cele mai multe cazuri sunt la est de Fluviul Mississippi, la sfârșitul verii și începutul toamnei. În general, infecția apare sub formă de cazuri sporadice, dar au fost descrise și izbucniri epidemice, mai ales în sezonul cald. Cei mai afectați (anual în jur de 10 cazuri de encefalită) sunt copiii și adulții cu vârsta peste 50 de ani. [1,3]

În cele mai multe cazuri, infecția evoluează inaparent sau sub forma unei boli acute febrile ușoare, cu mialgii și artralgii și o durată de până la 2 săptămâni.

În cazul pacienților cu afectare cerebrală, prodromul este urmat de semnele afectării sistemului nervos, cu cefalee intensă, greață, vărsături și alterarea stării de conștiență. Frecvent apar convulsii, deficite focale neurologice cu paralizii de nervi cranieni, slăbiciune musculară generalizată, redoare de ceafă, paralizii spastice, rigiditate extrapiramidală și chiar comă. Afectarea trunchiului cerebral se manifestă prin paralizii oculare, nistagmus sau anomalii pupilare. Durata bolii este de 2-3 săptămâni. [57]

Leziunile cerebrale identificate prin examen RMN urmează patternul flavivirusurilor, fiind situate la nivelul talamusului, ganglionilor bazali și în trunchiul cerebral. Examenul EEG are aspectul caracteristic de unde lente difuze, dar la pacienții cu afecțiuni severe au fost descrise unde delta lente difuze, înalt voltate. Biologic, asociază leucocitoză periferică cu predominanța neutrofilelor și hiponatremie în aproximativ 60% din cazuri. Lichidul cefalorahidian prezintă un număr crescut de elemente (până la 1 000/mm^3), inițial polinucleare, apoi mononucleare, hiperproteinemie și glicorahie cu o valoare mai scăzută comparativ cu nivelul concentrației plasmatice. Se identifică frecvent și hematii în LCR, sugerând procese patologice de necroză și hemoragie la nivel cerebral. [57]

Diagnosticul se stabilește pe baza identificării anticorpilor de tip IgM în LCR sau plasmă prin metode enzimatice sau o creștere de 4 ori a titrului de anticorpi IgG între faza acută și cea de convalescență a bolii. [57]

Rata de mortalitate este de aproximativ 30% și ajunge până la 50% la pacienții cu vârsta mai mare de 60 de ani. Aproximativ o treime din supraviețuitori prezintă sechele importante, mai ales copiii. [1,2,3]

Encefalita ecvină de Venezuela

Este produsă de un arbovirus din genul *Alphavirus* (familia *Togaviridae*), ce inițial a fost izolat din creierul cailor decedați. Există 6 subtipuri virale, care, la rândul lor, prezintă variante, cunoscute sub diferite denumiri: *v. Everglades, v. Mucambo, v. Tonate, v. Pixuna* etc., diferențiate prin ciclul epidemiologic, patogenitate, răspândire geografică. [1,3]

Rezervorul de virus în natură este reprezentat de mamifere mici și păsări din pădurile Americii Centrale și de Sud. Boala este răspândită

din Statele Unite (Texas), până în Argentina. Transmiterea virusului, inclusiv la om, se face prin intermediul mai multor specii de țânțari. [3]. La cai, infecția poate evalua ca o encefalită severă. [1]

Spre deosebire de alte infecții arbovirale, la om viremia este suficientă pentru a transmite virusul la țânțari. În plus, la aproximativ 40% din pacienții infectați virusul este izolat de la nivelul faringelui, sugerând posibilitatea răspândirii directe, interumane a virusului. Până în prezent nu a fost însă identificat nici un astfel de caz. [1]

La om, în multe cazuri infecția evoluează inaparent sau sub forma unei boli acute febrile, cu apariție bruscă, manifestări diverse (cefalee, mialgii, artralgii, grețuri, vărsături, diaree) și evoluție favorabilă în 2-3 zile, urmată de o perioadă de astenie și anorexie de 2-3 săptămâni. [3]. Pacienții mai pot prezenta congestie faringiană cu limfadenopatii cervicale dureroase. [58,59]

Afectarea neurologică este rară și mult mai puțin exprimată comparativ cu alte encefalite ecvine: redoare de ceafă, fotofobie, tremurături, modificări ale stării de conștiență. [2,3]. Examenul LCR evidențiază pleiocitoză limfocitară și hiperproteinorahie. Examenul imagistic cerebral nu prezintă modificări semnificative. Examenul EEG evidențiază, de obicei, unde lente difuze, iar în unele cazuri unde lente focalizate temporal, similare cu cele descrise în encefalita HSV. Pacienții prezintă de obicei leucopenie și citoliză hepatică. [58]

Diagnosticul se stabilește pe baza anticorpilor specifici de tip IgM în LCR sau ser. Virusul poate fi izolat prin PCR din sânge sau faringe din a 8-a zi de boală. Fatalitatea variază între 0,2 și 1% la pacienții simptomatici și ajunge până la 25% la pacienții cu encefalită. Nu există tratament antiviral specific. [60]

Encefalita de California

Virusul California face parte dintr-un grup de arbovirusuri care determină encefalite, cunoscute sub denumirea de „encefalite din grupul California". [3]. Până în prezent au fost identificate 12 virusuri, foarte apropiate structural, majoritatea în America de Nord. Virusurile fac parte din familia *Bunyaviridae,* genul *Bunyavirus*. Principalele virusuri sunt: *v. California, v. La Crosse, v. Jamestown Canyon, v. Keystone, v. Snowshoe Hare, v. Trivittatus* (frecvente în America), *v. Tahyna* (Rusia), *v. Inkoo, v. Guaroa* (în afara Americii). [3]

Virusul La Crosse este cel mai frecvent izolat. Se transmite după un pattern enzootic între diferite specii de veverițe prin intermediul țânțarilor *Aedes triseriatus,* de-a lungul bazinelor râurilor Ohio și Mississippi, iar recent și în zona munților Appalachi în Vestul Virginiei. Riscul de transmitere la om se asociază cu acțiuni de campare sau alte activități recreaționale în pădurile din zonele endemice. [61]

Virusul encefalitei de California este mult mai rar, fiind izolat în special în vestul Statelor Unite, pe un teritoriu vast ce se întinde de la frontiera cu Canada până în Texas și California. [3]. Raportul infecțiilor asimptomatice și simptomatice este de aproximativ 1 000:1. [62]

Virusul La Crosse și v. encefalitei de California afectează în special copiii, în timp ce v. Jamestown Canyon este mai frecvent izolat la pacienții vârstnici din nordul Statelor Unite. [63]

Toate virusurile din acest grup au drept gazde naturale rozătoarele sălbatice, iar ca vectori țânțarii din genul *Ochlerotatus*. [3]

Boala afectează cu predilecție copiii și este în multe cazuri gravă. [2]. Bolnavii prezintă febră, cefalee intensă, convulsii, tremurături și alterarea statusului mental, respectiv deficite neurologice focale, cum ar fi pareze cu diferite localizări, afazie, disartrie și mișcări coreiforme. Aproximativ 10% din pacienți prezintă creșterea presiunii intracraniene și rar se poate instala chiar hernierea cerebrală. [62]

Examenul LCR evidențiază pleiocitoză limfocitară (media 600 celule/mm^3) și hiperproteinemie în aproximativ 30% din cazuri. Alte modificări sunt reprezentate de leucocitoză și hiponatremie în context de SIADH (sindrom de secreție inadecvată de hormon antidiuretic). Diagnosticul se stabilește pe baza anticorpilor de tip IgM din LCR sau o creștere de 4 ori în dinamică a titrului de anticorpi de tip IgG în serul pacienților. [62]

Nu există tratament etiologic specific și nici vaccin adecvat. Rata de mortalitate la pacienții cu encefalită variază între 1 și 3%, iar majoritatea supraviețuitorilor se recuperează complet. Au fost descrise sechele psihomotorii. [62]

Encefalita japoneză

Virusul encefalitei japoneze (VEJ) este cea mai frecventă cauză de encefalită virală la nivel mondial, cauzând aproximativ 68 000 de cazuri și 13 000-20 000 de decese anual. VEJ este un *flavivirus* răspândit în toată Asia, regiunea de vest a Pacificului și anumite zone din Australia. [1,3]. Boala, limitată inițial la arhipelagul nipon, s-a extins în ultimii 50 de ani și în multe alte zone din Asia, inclusiv India. [6]. În zonele cu climă temperată, boala este prezentă estival toamna, iar în zonele cu climă caldă, în tot cursul anului. Vârstele cele mai afectate sunt preșcolarii și persoanele cu vârsta peste 50 de ani. [2]

Rezervorul de virus în natură este constituit din unele specii de păsări și animale domestice (în principal porcul). Transmiterea virusului se face prin intermediul țânțarilor din genul *Culex* și *Aedes (Culex tritaeniorhynchus)*. [2,3,32]. Ca și în cazul altor flavivirusuri, omul este gazdă accidentală, fiind infectat când intervine în ciclul enzootic al virusului. În zonele rurale, unde este endemică, encefalita japoneză este predo-

minant o afecțiune a copiilor, seroprevalența fiind aproape de 100%. Manifestările clinice apar cu o frecvență de 1:300 de expuneri. Formele manifeste clinic sunt severe și cu letalitate mare. [6]. În literatură este subliniată importanța VEJ la turiștii ce se întorc din zonele endemice. [64-66]

Perioada de incubație este de aproximativ 1-2 săptămâni. Debutul este brutal, cu febră înaltă, cefalee, alterarea stării de conștiență și convulsii la aproximativ 85% din copii și 10% din adulți. Evoluția este deseori severă, cu manifestări extrapiramidale (hiperkinezie, hipertonie, rigiditate), paralizii faciale oculare sau ale extremităților, delir, comă. [2,3]. Crize convulsive focale subtile, cum ar fi spasmul sprâncenelor sau al unui deget, sunt manifestări clinice importante în infecția cu VEJ. Tulburările motorii apar cam la 25% din pacienți și includ parkinsonism, distonie, opistotonus, coreoatetoză, diskinezie orofacială și mioclonii. Au mai fost descrise pareze de nervi cranieni sau sindrom de neuron motor periferic cu paralizie flască. [64]

LCR prezintă pleiocitoză limfocitară și proteinorahie moderat crescută. Examenul RMN cerebral este frecvent normal, dar uneori poate evidenția leziuni hiperintense în secvența T2, localizate la nivelul talamusului, ganglionilor bazali, trunchiului cerebral, mezencefalului și uneori la nivelul coloanei vertebrale. [67]

Diagnosticul se stabilește pe baza prezenței în LCR a anticorpilor de tip IgM prin metoda ELISA de captură sau prin amplificare PCR a acidului nucleic viral în LCR sau țesutul cerebral. [68]

Letalitatea este între 10 și 50% (la copiii mici și persoanele cu vârsta peste 50 de ani). [2,3,6,32]. Până la 50% dintre supraviețuitori prezintă sechele severe. [6]. Printre factorii de prognostic nefavorabil se numără alterarea nivelului de conștiență, presiunea intracraniană crescută, izolarea virusului în LCR sau titrul scăzut în LCR de imunoglobuline specifice împotriva virusului encefalitei japoneze. [1,64]. Un scor Glasgow sub 8 și cel puțin 2 episoade de convulsii sunt factori predictibili pentru o evoluție nefavorabilă. [1]

Nu există tratament etiologic specific. Strategia primară de control al infecțiilor este bazată pe prevenție, realizată atât prin metode de îndepărtare a țânțarilor, dar mai ales prin vaccinare. În Statele Unite sunt disponibile 2 vaccinuri cu virus inactivat. În China este utilizat un vaccin cu virus viu atenuat. Campaniile de vaccinare în masă a copiilor au redus incidența bolii în Japonia, Coreea și Thailanda. [1,3]

Encefalita văii Murray

Este produsă de un arbovirus din genul *Flavivirus* (familia *Flaviviridae*), transmis la om prin intermediul țânțarilor din genul Culex *(Culex annulirostris)*. [2,3]. Virusul este antigenic înrudit cu virusul encefalitei japoneze, WNV și v. encefalitei St. Louis. [1]

Boala este prezentă endemic și epidemic în nordul Australiei și Noua Guinee. Copiii sunt cel mai frecvent afectați. [2]. Majoritatea infecțiilor la om sunt inaparente (1 caz de boală la 500-1 000 de infectați). [3]

Evoluția bolii este bifazică. Debutul este brusc, cu cefalee intensă, febră, manifestări digestive (vărsături, diaree), urmate după aproximativ 2-5 zile de manifestările encefalitice: modificarea stării de conștiență (de la somnolență, până la comă), tulburări de coordonare motorie, rigiditate de decerebrare în formele severe. [2,3]. Cazurile severe evoluează cu comă, paralizii ale membrelor și insuficiență respiratorie ce necesită suport ventilator. Letalitatea este de 25%. În cazurile cu evoluție favorabilă, sechelele neurologice sunt prezente în 25-50% din cazuri, fiind reprezentate de paralizii și alte deficite motorii, respectiv tulburări emoționale și psihologice. [1,3]

Diagnosticul serologic trebuie realizat cu atenție, datorită reactivității încrucișate cu alte flavivirusuri. Tratamentul este simptomatic și joacă un rol important în reducerea morbidității și a mortalității. [1]

3. Encefalite cu enterovirusuri

Enterovirusurile fac parte din familia *Picornaviridae* și includ aproximativ 70 de virusuri diferite. Infecțiile enterovirale ale sistemului nervos central se manifestă în principal ca meningite acute (80%) și mai rar ca encefalite. [69]

Pot evolua izolat sau sub forma unor focare epidemice. Sunt afectați în special copiii, virusurile *Coxsackie* și *ECHO* constituind cea mai frecventă cauză a encefalitei copilului, indiferent de vârsta acestuia. [32]

Formele clinice de boală sunt variate, de la forme ușoare, cu evoluție rapid favorabilă, până la forme severe, cu agitație psihomotorie, ataxie, mișcări coreiforme, hipertonie generalizată, convulsii, tulburări ale conștienței de diferite grade, până la comă. Există și forme atipice, manifestate doar prin paralizii de nervi cranieni. [2]. La nou-născut și sugarul mic enterovirusurile cel mai frecvent implicate în producerea encefalitei sunt virusurile Coxsackie.

Sechelele întâlnite mai frecvent sunt cele neuropsihice: tulburări de vorbire, retard psihic. [2]

Encefalite cu enterovirusuri non-Polio

Afectarea cerebrală determinată de aceste virusuri se manifestă deseori sub formă de meningită, ataxie cerebeloasă acută, nevrită optică sau de alți nervi cranieni. Encefalitele sunt mai frecvente la pacienții cu hipoglobulinemie și la nou-născuți, pacienți la care iau aspectul unui sindrom sepsis-like, cu o rată de mortalitate de aproximativ 10%. [70]

Aceste encefalite sunt mai frecvente în sezonul cald (iunie-octombrie). Examenul RMN cerebral poate evidenția leziuni hiperintense T2 la nivelul ambelor emisfere cerebrale, ce asociază edem. [70]

Enterovirusul 71 determină encefalite mai severe, forme focale și difuze, ce se pot complica cu șoc, edem pulmonar sau leziuni la nivelul trunchiului cerebral (rombencefalită). [70]

Nu există un tratament etiologic specific. Pleconaril, un medicament experimental, a determinat un răspuns favorabil pentru anumite serotipuri, dar datele obținute până în prezent nu sunt concludente, iar producerea acestuia a fost oprită. [71]

Encefalite cu poliovirusuri

Debutul simptomatologiei se realizează după o perioadă de incubație de 1-2 săptămâni, cu febră, cefalee, meningism, alterarea statusului mental și convulsii (la copii și nou-născuți). Se pot instala, de asemenea, paralizii flasce asimetrice, paralizii ale diafragmului sau de nervi cranieni. [1]

Examenul LCR evidențiază polimorfonucleare în stadiile timpurii ale infecției, ulterior limfocite, hiperproteinemie. Diagnosticul de confirmare se stabilește pe baza Rt-PCR din LCR. Nu există tratament etiologic specific. [1]

4. Encefalite produse de alte virusuri

Encefalita cu virusul Nipah

Virus cu ARN monocatenar din familia *Paramyxoviridae,* a provocat epidemii de boli respiratorii la porci și encefalită fatală la om în Malaiezia, Singapore, Bangladesh și India. [72,73]. Boala este o zoonoză, dar au fost raportate și transmiteri interumane. Rezervorul natural de virus este o specie de liliac din genul *Pteropus.*

Boala apare după o perioadă de incubație de aproximativ 14 zile (până la 45 de zile) și se manifestă prin febră, cefalee, mialgii, odinofagie, vărsături, vertij, sindrom respirator acut sau pneumonie atipică. Encefalita se manifestă prin somnolență, dezorientare, confuzie și convulsii, care pot progresa în 24-48 de ore spre comă și deces.

Rata mortalității în encefalită variază între 40-75%. Nu există vaccin și nici tratament etiologic, deși s-au raportat unele succese la tratamentul cu ribavirină. [74]

Encefalita cu virusul Hendra

Infecția cu virusul Hendra provoacă o boală severă și adesea fatală atât la cai, cât și la oameni. Gazda naturală a virusului este reprezentată de liliecii de fructe din familia *Pteropodidae,* genul *Pteropus.* Virusul a fost identificat în Australia, în 1994, într-o suburbie din Brisbane, Hendra. Focarul a implicat 21 de cai și două cazuri umane. De atunci au mai fost confirmate 7 cazuri la om, 4 mortale, toate în legătură cu contactul oame-

nilor cu cai bolnavi sau morți. Nu s-au raportat cazuri de transmitere interumană.

Perioada de incubație variază între 5-21 de zile. Simptomele infecției la om variază de la o boală ușoară, asemănătoare gripei, la o afecțiune respiratorie sau neurologică fatală (meningită sau encefalită).

Nu există tratament specific. Există un vaccin de uz veterinar înregistrat, vaccinarea fiind recunoscută ca o modalitate eficientă de a reduce riscul de infectare a cailor și de a reduce probabilitatea expunerii la om. [75]

Encefalita cu virusul Powassan

Infecția cu virusul Powassan se transmite prin mușcătura de căpușă *(Ixodes scapularis)*. Este o cauză rară de encefalită în America de Nord și în Orientul Îndepărtat al Rusiei. Numărul cazurilor documentate descrise de la descoperirea virusului Powassan în 1958 este relativ mic (sub 150). În SUA au fost raportate din 2005 aproximativ 10 cazuri/an. Nu există cazuri de transmitere interumană.

Infecția este deseori asimptomatică. La cei la care apare simptomatologia, boala se dezvoltă după o incubație de 1-4 săptămâni de la mușcătura unei căpușe infectate. Simptomele includ febră, cefalee, vărsături, slăbiciune, confuzie, pierderea coordonării, dificultăți de vorbire și convulsii. Infecțiile severe sunt marcate de un debut mai rapid și includ cefalee, febră mare, confuzie, tremor, crize convulsive, paralizie, comă sau deces. Virusul poate provoca encefalită sau meningită și duce, la jumătate dintre supraviețuitori, la sechele neurologice permanente, cum ar fi cefalee recurentă, mialgii și tulburări de memorie. Aproximativ 10% din cazurile de encefalită cu virusul Powassan sunt fatale. Nu există vaccin disponibil și nici tratament specific. [76]

Encefalita cu virusul febrei hemoragice Omsk

Virusul febrei hemoragice Omsk (OHFV) face parte din familia *Flaviviridae* și a fost descris între 1945 și 1947 în Omsk, Rusia, de la pacienți cu febră hemoragică. Boala este prezentă în Siberia. [1,77]. Rozătoarele sunt gazdă primară pentru virus, transmis prin mușcătura unei căpușe infectate. Oamenii se pot infecta prin mușcătură de căpușe sau prin contactul cu sângele, fecalele sau urina unui animal infectat, bolnav sau mort – cel mai frecvent, rozătoare. Transmiterea poate avea loc și fără expunere directă, deoarece virusul este extrem de stabil în medii diferite. Virusul a fost izolat și de la animalele acvatice. Există dovezi că OHFV poate fi transmis la om prin laptele caprelor sau oilor infectate. Nu a fost documentată nici o transmisie OHFV de la om la om.

După o perioadă de incubație de 3-8 zile, apar frisoane, febră, cefalee și dureri musculare severe, iar după 3-4 zile vărsături, simptome

gastrointestinale și sindrom hemoragipar. Pacienții pot prezenta hipotensiune arterială importantă, trombocitopenie, anemie și leucopenie. După 1-2 săptămâni de boală, majoritatea pacienților se recuperează fără complicații. La unii pacienți boala este bifazică, prezentând un al doilea val de simptome la începutul celei de-a treia săptămâni, când apar semne de encefalită acută. Rata mortalității este scăzută (0,5%-3%). [78]

Encefalita cu virusul rujeolic *[vezi capitolul Rujeola]*
Encefalita cu virusul rubeolic *[vezi capitolul Rubeola]*
Encefalita cu virusul urlian *[vezi capitolul Oreionul]*
Encefalita cu virusul gripal *[vezi capitolul Gripa]*

ENCEFALITE AMIBIENE

Meningoencefalita amibiană primitivă

Este provocată de *Naegleria fowleri,* o amoebă care trăiește și se multiplică în ape dulci. S-au identificat 8 genotipuri, subtipurile 2 și 3 fiind răspândite pe tot globul, în timp ce genotipul 1 este unic în Statele Unite ale Americii. Ciclul de viață parcurge 3 stadii: trofozoiți, flagelați și chisturi, trofozoitul fiind stadiul reproductiv și agentul cauzal al infecției invazive la om. [79]

Pătrunde în organismul uman de obicei pe cale nazală, iar de aici, transetmoidal, ajunge în sistemul nervos central, cu predilecție la substanța cenușie corticală, determinând o meningoencefalită severă, a cărei evoluție naturală este întotdeuna spre deces. [3]. Produce hemoragie cerebrală cu edem și necroza bulbilor olfactivi. Trofozoiții sunt prezenți la nivelul nervilor olfactivi, respectiv la nivelul adventicei și în spațiul perivascular al arteriolelor și al arterelor mici și medii. Nu au fost izolate forme chistice la nivel cerebral. La nivel leptomeningeal, se constituie inflamație fibrinopurulentă importantă. [80,81]

Afectează preponderent copii și adulți tineri sănătoși anterior, care au făcut baie în râuri, lacuri, piscină cu apă cu temperatura ușor crescută. Debutul simptomelor are loc la 2-5 zile de la momentul expunerii, dar au fost raportate perioade de incubație de până la 2 săptămâni. Unul din primele semne ale infecției este modificarea gustului sau a mirosului, urmată de instalarea bruscă a febrei, cu anorexie, greață și vărsături. Aproape toți pacienții prezintă cefalee și redoare de ceafă și mai mult de jumătate din ei asociază și modificarea statusului mental. Evoluția este rapidă, spre comă și deces, în mai puțin de o săptămână de la debut. [82,83]

Hemoleucograma evidențiază leucocitoză, cu predominanța neutrofilelor. Examenul RMN cerebral poate fi normal sau sugestiv pentru lezi-

uni cu priză de contrast dispuse difuz în substanța cenușie, exsudate și infarctizări. LCR este hemoragic, mai ales în stadiile tardive ale infecției. Numărul elementelor în LCR este scăzut în fazele inițiale ale infecției, dar ulterior poate ajunge la 26 000/mm^3, cu predominanță neutrofilică. Glicorahia este scăzută sau nemodificată, iar proteinorahia este crescută. [80,82]

Diagnosticul este stabilit pe baza tehnicilor moleculare. Investigația serologică nu oferă informații, deoarece decesul survine repede, înainte ca nivelul anticorpilor să fie suficient pentru identificare. [80]

În ceea ce privește tratamentul etiologic, experiența este limitată de numărul mic de cazuri. Se recomandă amfotericină în doze mari, pe cale sistemică și intratecală. Administrarea concomitentă de azoli, rifampicină sau miltefosin pare să fie benefică, dar încă nu sunt date suficiente. [84]

Encefalita amibiană granulomatoasă

Este provocată de *Acanthamoeba culbertsoni*, o amoebă telurică. *Acanthamoeba* spp. este prezentă în sol, apă sau aer, în diverse localizări geografice. Spre deosebire de Naegleria, temperaturile mai mari de 35°C îi inhibă creșterea. Ținând cont de faptul că agentul patogen este frecvent izolat în exsudatele faringiene ale persoanelor aparent sănătoase, transmiterea la om este facilă. [80,82]

Sunt afectate persoanele cu imunodeficiențe de diferite cauze, în special infecția cu HIV, dar și cu afecțiuni hepatice, diabet zaharat, transplant de organe, corticoterapie, chimioterapie, tratament cu rituximab sau malnutriție. [85,86]

Acanthamoeba pătrunde în organism prin tegument sau tractul respirator. La persoanele imunocompetente, sistemul imunitar oprește infecția la nivelul porții de intrare, în timp ce la pacienții imunodeprimați amoeba pătrunde în circulația sistemică, diseminează cerebral (și în alte organe) și determină necroză parenchimatoasă și granulomatoasă (mai puțin la pacienții imunodeprimați). În caz de afectare a leptomeningelui, au fost descrise 2 pattern-uri: infiltrate cu polimorfonucleare, limfocite și macrofage sau infiltrate cu predominanță limfocitară și macrofagică. Se dezvoltă un edem cerebral moderat-sever, cu risc de herniere a amigdalelor cerebeloase. Leziunile necrotice granulomatoase conțin trofozoiți și chisturi și sunt localizate preponderent în cerebel, mezencefal și în trunchiul cerebral. Ocazional se formează celule gigante multinucleate ce conțin granuloame. Localizarea perivasculară a trofozoiților și a chisturilor sugerează diseminarea amibelor pe cale sanguină la nivel SNC. [80,82]

După o incubație de 3-4 săptămâni și un debut insidios, se dezvoltă o encefalită severă, cu modificarea stării de conștiență, convulsii,

febră, cefalee, hemipareză, redoare de ceafă, tulburări de vedere și ataxie. Evoluția naturală este întotdeauna spre deces, care survine după o perioadă variabilă de timp (7-120 de zile). [1,3]

Biopsia cerebrală este metoda de diagnostic cea mai sigură, deoarece amoeba este foarte dificil de izolat în LCR. Testele de imunohistochimie sau PCR sunt alte metode utilizate în diagnostic. Testele serologice nu sunt eficiente. [87]

Examenele imagistice cerebrale evidențiază leziuni înlocuitoare de spațiu, unice sau multiple, cu sau fără priză de contrast. Puncția lombară asociază riscul de herniere, în funcție de localizarea formațiunilor. Examenul LCR este nespecific, cu pleiocitoză moderată, hiperproteinemie și glicorahie scăzută. [80,82]

Datele despre tratament sunt limitate. Sunt recomandate diferite scheme de tratament în care se asociază: *a)* trimetoprim-sulfametoxazol, flucitozină și sulfadiazină; *b)* penicilină G și cloramfenicol; *c)* sulfadiazină, pirimetamină și fluconazol sau *d)* alte combinații ce conțin fluorochinolone, aminoglicozide, rifampicină, azoli etc. [88]

BIBLIOGRAFIE

1. Bennett J.E., Dolin R., Blaser M.J., Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th ed. Elsevier/Saunders, Philadelphia, PA, 2015.
2. Taindel C., Predescu I., Meningite și encefalite acute umane. Edit. Medicală, 1983.
3. www. dictionnaire. academic – medicine. for/ encephalite.2016.
4. Rebedea I., Boli Infecțioase. Edit. Medicală, 2000, p. 429-446.
5. Cupșa A., Boli infecțioase transmisibile. Edit. Medicală Universitară, 2007, p.11.32 -11.40.
6. CMIT, Encephalites d'origine infectieuse. In E. Pilly. Alinéa Plus, 2016, p. 218-220.
7. Chiotan M., Boli Infecțioase, ed. a 3-a. Edit. Național, 2011.
8. Pahud B.A., Glaser C.A., Dekker C.L., et al, Varicella zoster disease of the central nervous system: epidemiological, clinical, and laboratory features 10 years after the introduction of the varicella vaccine. J Infect Dis 2011;203:316-323.
9. Gilden D., Varicella zoster virus and central nervous system syndromes. Herpes 2004;11(Suppl. 2):89A-94A.
10. Portegies P., Solod L., Cinque P., et al, Guidelines for the diagnosis and management of neurological complications of HIV infection. Eur J Neurol 2004;11:297-304.
11. Tunkel A.R., Glaser C.A., Bloch K.C., et al, The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2008;47:303-327
12. Doja A., Bitnun A., Ford Jones E.L., et al, Pediatric Epstein-Barr virus-associated encephalitis: 10-year review. J Child Neurol 2006;21:384-391.
13. Martelius T., Lappalainen M., Palomaki M., Anttila V.J., Clinical characteristics of patients with Epstein Barr virus in cerebrospinal fluid. BMC Infect Dis 2011;11:281-287.
14. Zerr D.M., Human herpesvirus 6 and central nervous system disease in hematopoietic cell transplantation. J Clin Virol 2006;37(Suppl. 1):S52-S56.
15. Isaacson E., Glaser C.A., Forghani B., et al, Evidence of human herpesvirus 6 infection in 4 immunocompetent patients with encephalitis. Clin Infect Dis 2005;40:890-893.

16. Huff J.L., Barry P.A., B-virus (cercopithecine herpesvirus 1) infection in humans and macaques: potential for zoonotic disease. Emerg Infect Dis 2003;9:246-250.
17. Cohen J.I., Davenport D.S., Stewart J.A., et al, Recommendations for prevention of and therapy for exposure to B virus (cercopithecine herpesvirus 1). Clin Infect Dis 2002;35:1191-1203.
18. Michaelis M., Kleinschmidt M.C., Doerr H.W., et al, Minocycline inhibits West Nile virus replication and apoptosis in human neuronal cells. J Antimicrob Chemother 2007;60:981-986.
19. Samuel M.A., Morrey J.D., Diamond M.S., Caspase 3-dependent cell death of neurons contributes to the pathogenesis of West Nile virus encephalitis. J Virol 2007;81:2614-2623.
20. Sejvar J.J., Haddad M.B., Tierney B.C., et al, Neurologic manifestations and outcome of West Nile virus infection. JAMA 2003;290:511-515.
21. Sejvar J.J., Leis A.A., Stokic D.S., et al, Acute flaccid paralysis and West Nile virus infection. Emerg Infect Dis 2003;9:788-793
22. Jean C.M., Honarmand S., Louie J.K., et al, Risk factors for West Nile virus neuroinvasive disease, California, 2005. Emerg Infect Dis 2007;13:1918-1920.
23. Nash D., Mostashari F., Fine A., et al, The outbreak of West Nile virus infection in the New York City area in 1999. N Engl J Med 2001;344:1807-1814.
24. Debiasi R.L., Tyler K.L., West Nile virus meningoencephalitis. Nat Clin Pract Neurol 2006;2:264-275.
25. Tyler K.L., Pape J., Goody R.J., et al, CSF findings in 250 patients with serologically confirmed West Nile virus meningitis and encephalitis. Neurology 2006;66:361-365.
26. Shi P.Y., Wong S.J., Serologic diagnosis of West Nile virus infection. Expert Rev Mol Diagn 2003;3:733-741.
27. Pyrgos V., Younus F., High-dose steroids in the management of acute flaccid paralysis due to West Nile virus infection. Scand J Infect Dis 2004;36:509-512.
28. Ceauşu E., Erscoiu S., Calistru P., Ispas D., Dorobăţ O., Homos M., et al, Clinical manifestations în the West Nile virus outbreak. Rom J Virol 1997;48(1-4):3-11.
29. Sejvar J.J., The long-term outcomes of human West Nile virus infection. Clin Infect Dis 2007;44:1617-1624.
30. Nuttall P.A., Labuda M., Dynamics of infection in tick vectors and at the tick-host interface. Adv Virus Res 2003;60:233-272.
31. Daniel M., Danielova V., Kriz B., et al, Shift of the tick Ixodes ricinus and tick-borne encephalitis to higher altitudes in central Europe. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2003;22:327-328.
32. Voiculescu M., Boli Infecţioase. Edit. Medicală, 1989, p. 429- 446.
33. Sips G.J., Wilschut J., Smit J.M., Neuroinvasive flavivirus infections. Rev Med Virol 2012;22:69-87.
34. Zou S., Foster G.A., Dodd R.Y., et al, West Nile fever characteristics among viremic persons identified through blood donor screening. J Infect Dis 2010;202:1354-1361.
35. Cho H., Diamond M.S., Immune responses to West Nile virus infection in the central nervous system. Viruses 2012;4:3812-3830.
36. Tomazic J., Ihan A., Flow cytometric analysis of lymphocytes in cerebrospinal fluid in patients with tick-borne encephalitis. Acta Neurol Scand 1997;95:29-33.
37. Leake C.J., Burke D.S., Nisalak A., et al, Isolation of Japanese encephalitis virus from clinical specimens using a continuous mosquito cell line. Am J Trop Med Hyg 1986;35:1045-1050.
38. Gritsun T.S., Lashkevich V.A., Gould E.A., Tick-borne encephalitis. Antiviral Res 2003;57:129-146.
39. Ternovoi V.A., Kurzhukov G.P., Sokolov Y.V., et al, Tick-borne encephalitis with hemorrhagic syndrome, Novosibirsk region, Russia, 1999. Emerg Infect Dis 2003;9:743-746.
40. Lotric-Furlan S., Strle F., Thrombocytopenia – a common finding in the initial phase of tick-borne encephalitis. Infection 1995;23:203-206.
41. Kaiser R., The clinical and epidemiological profile of tickborne encephalitis in southern Germany 1994-98: a prospective study of 656 patients. Brain 1999;122(pt 11):2067-2078.
42. Günther G., Haglund M., Lindquist L., et al, Tick-borne encephalitis in Sweden in relation to aseptic meningoencephalitis of other etiology: a prospective study of clinical course and outcome. J Neurol 1997;244:230.
43. Alkadhi H., Kollias S.S., MRI in tick-borne encephalitis. Neuroradiology 2000;42:753-755.

44. Kollaritsch H., Paulke-Korinek M., Holzmann H., et al, Vaccines and vaccination against tick-borne encephalitis. Exp Rev Vaccines 2012;11:1103-1119.
45. Kunz C., TBE vaccination and the Austrian experience. Vaccine 2003;21[Suppl. 1]:S50-S55.
46. www. Inrs.for/encephalite – a – tiques –dEurope – Centrale.
47. www. vaccination-coutre-l-encephalite-a-tiques-d-europe-centrale-2018.
48. Goodpasture H.C., Poland J.D., Francy D.B., et al, Colorado tick fever: clinical, epidemiologic, and laboratory aspects of 228 cases in Colorado in 1973-1974. Ann Intern Med 1978;88:303-310.
49. Spruance S.L., Bailey A., Colorado tick fever: a review of 115 laboratory confirmed cases. Arch Intern Med 1973;131:288-293.
50. Philipp C.S., Callaway C., Chu M.C., et al, Replication of Colorado tick fever virus within human hematopoietic progenitor cells. J Virol 1993;67:2389-2395.
51. Wasay M., Diaz-Arrastia R., Suss R.A., et al, St. Louis encephalitis: a review of 11 cases in a 1995 Dallas, Tex, epidemic. Arch Neurol 2000;57:114-118.
52. Monath T.P., Nystrom R.R., Bailey R.E., et al, Immunoglobulin M antibody capture enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of St. Louis encephalitis. J Clin Microbiol 1984;20:784-790.
53. Meyer K.F., Haring C.M., Howitt B., The etiology of epizootic encephalomyelitis of horses in the San Joaquin Valley, 1930. Science 1931;74:227-228.
54. Arboviral infections of the central nervous system – United States, 1996-1997. Morb Mortal Wkly Rep (MMWR) 1998;47:517-522.
55. Calisher C.H., Berardi V.P., Muth D.J., et al, Specificity of immunoglobulin M and G antibody responses in humans infected with eastern and western equine encephalitis viruses: application to rapid serodiagnosis. J Clin Microbiol 1986;23:369-372.
56. Loftin K.C., Diallo A.A., Herbert M.W., et al, Five-year surveillance of West Nile and eastern equine encephalitis viruses in Southeastern Virginia. J Environ Health 2006;68:33-40.
57. Deresiewicz R.L., Thaler S.J., Hsu L., et al, Clinical and neuroradiographic manifestations of eastern equine encephalitis. N Engl J Med 1997;336:1867-1874.
58. Bowen G.S., Fashinell T.R., Dean P.B., et al, Clinical aspects of human Venezuelan equine encephalitis in Texas. Bull Pan Am Health Organ 1976;10:46-57.
59. Molina O.M., Morales M.C., Soto I.D., et al, Venezuelan equine encephalitis. 1995 outbreak: clinical profile of the case with neurologic involvement. Rev Neurol 1999;29:296-298.
60. Bowen G.S., Calisher C.H., Virological and serological studies of Venezuelan equine encephalomyelitis in humans. J Clin Microbiol 1976;4:22-27.
61. Thompson W.H., Kalfayan B., Anslow R.O., Isolation of California encephalitis group virus from a fatal human illness. Am J Epidemiol 1965;81:245-253.
62. McJunkin J.E., los Reyes E.C., Irazuzta J.E., et al, La Crosse encephalitis in children. N Engl J Med 2001;344:801-807.
63. Mayo D., Karabatsos N., Scarano F.J., et al, Jamestown Canyon virus: seroprevalence in Connecticut. Emerg Infect Dis 2001;7:911-912.
64. Expanding poliomyelitis and measles surveillance networks to establish surveillance for acute meningitis and encephalitis syndromes – Bangladesh, China, India, 2006-2008. Morb Mortal Wkly Rep (MMWR) 2012;61:1008-1011.
65. Hills S.L., Griggs A.C., Fischer M., Japanese encephalitis in travelers from non-endemic countries, 1973-2008. Am J Trop Med Hyg 2010;82:930-936.
66. Centers for Disease Control and Prevention. Japanese encephalitis in two children – United States, 2010. Morb Mortal Wkly Rep (MMWR) 2011;60:276-278.
67. Basumatary L.J., Raja D., Bhuyan D., et al, Clinical and radiological spectrum of Japanese encephalitis. J Neurol Sci 2013;325:15-21.
68. Solomon T., Thao L.T., Dung N.M., et al, Rapid diagnosis of Japanese encephalitis by using an immunoglobulin M dot enzyme immunoassay. J Clin Microbiol 1998;36:2030-2034.
69. Rhoades R.E., Tabor-Godwin J.M., Tsueng G., Feuer R., Enterovirus infections of the central nervous system. Virology 2011;411:288-305.

70. Fowlkes A.L., Honarmand S., Glaser C., et al, Enterovirus associated encephalitis in the California Encephalitis Project, 1998-2005. J Infect Dis 2008;198:1685-1691.
71. Pevear D.C., Hayden F.G., Demenczuk T.M., et al, Relationship of pleconaril susceptibility and clinical outcomes in treatment of common colds caused by rhinoviruses. Antimicrob Agents Chemother 2005;49:4492-4499.
72. https://www.who.int/csr/disease/nipah/en/
73. Srinivasulu B., Srinivasulu C., A first record of three hitherto unreported species of bats from Kerala, India with a note on Myotis peytoni (Mammalia: Chiroptera: Vesperttillionidae). J Threatened Taxa 9 2017;10216-11022.
74. Luby S.P., The pandemic potential of Nipah virus. Antiviral Res 2013;100,38-43. doi: 10.1016/j.antiviral.2013.07.011.
75. https://www.who.int/emergencies/diseases/hendra-virus/en/
76. https://www.health.ny.gov/diseases/communicable/powassan/fact_sheet.htm.
77. Karan L.S., Ciccozzi M., Yakimenko V.V., et al, The deduced evolution history of Omsk hemorrhagic fever virus. J Med Virol 2014 Jul;86(7):1181-7. doi: 10.1002/jmv.23856. Epub 2013 Nov 20.
78. https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/omsk-hemorrhagic-fever-virus.
79. De Jonckheere J.F., Origin and evolution of the worldwide distributed pathogenic amoeboflagellate Naegleria fowleri. Infect Genet Evol 2011;11:1520-1528.
80. Visvesvara G.S., Moura H., Schuster F.L., Pathogenic and opportunistic free-living amoebae: Acanthamoeba spp., Balamuthia mandrillaris, Naegleria fowleri, and Sappinia diploidea. FEMS Immunol Med Microbiol 2007;50:1-26.
81. Rojas-Hernandez S., Jarillo-Luna A., Rodriguez-Monroy M., et al, Immunohistochemical characterization of the initial stages of Naegleria fowleri meningoencephalitis in mice. Parasitol Res 2004;94:31-36.
82. Martinez A.J., Free-Living Amebas: Natural History, Prevention, Diagnosis, Pathology and Treatment of Disease. CRC Press, Boca Raton, FL, 1985.
83. Centers for Disease Control and Prevention. Primary amebic meningoencephalitis – Arizona, Florida, and Texas, 2007. Morb Mortal Wkly Rep (MMWR) 2008;57:573-577.
84. Madarova L., Trnkova K., Feikova S., et al, A real-time PCR diagnostic method for detection of Naegleria fowleri. Exp Parasitol 2010;126:37-41.
85. Sison J.P., Kemper C.A., Loveless M., et al, Disseminated Acanthamoeba infection in patients with AIDS: case reports and review. Clin Infect Dis 1995;20:1207-1216.
86. Walia R., Montoya J.G., Visvesvara G.S., et al, A case of successful treatment of cutaneous Acanthamoeba infection in a lung transplant recipient. Transpl Infect Dis 2007;9:51-54.
87. Saxena A., Mittal S., Burman P., Garg P., Acanthamoeba meningitis with successful outcome. Indian J Pediatr 2009;76:1063-1064.
88. Schuster F.L., Visvesvara G.S., Opportunistic amoebae: challenges in prophylaxis and treatment. Drug Resist Update 2004;7:41-51.

ENCEFALITE POSTINFECȚIOASE ȘI POSTVACCINALE

Irina Ianache, Cristiana Oprea

Definiție. *Encefalita postinfecțioasă* este o afecțiune acută demielinizantă a substanței albe a encefalului, ce poate să apară concomitent sau după un anumit timp (2 zile – 4 săptămâni) de la un episod infecțios,

cel mai frecvent viral, care nu a afectat direct sistemul nervos central. [1]. Encefalitele postinfecțioase apar ca urmare a unor reacții imunologice, de hipersensibilitate, față de componentele mielinei sau față de alte structuri antigenice înrudite. [3]

Encefalita postvaccinală este o afecțiune acută a sistemului nervos central ce apare după administrarea unui vaccin și are același mecanism patogenic ca și encefalita postinfecțioasă. [3]

Aceste afecțiuni cerebrale se deosebesc de episoadele acute de encefalită primară prin absența agentului etiologic la nivelul țesutului cerebral și prin predominanța inflamației și a demielinizării. [3-5]

În ultimii ani, encefalitele postinfecțioase și postvaccinale au fost grupate sub denumirea comună de **encefalomielite acute diseminate** (ADEM). [3]

Epidemiologie. ADEM este o afecțiune întâlnită mai frecvent în populația pediatrică, datele din literatură raportând o incidență de 0,4-0,9/100 000. [3]. Nu există estimări despre incidența ADEM la adulți, la care vârsta de apariție variază între 30 și 50 de ani, fără diferențe semnificative între cele două sexe. [3,4]

Etiologie. ADEM apare ca rezultat al reacțiilor imunologice ce au loc la nivelul sistemului nervos central (SNC) în urma infecțiilor (de cele mai multe ori virale) și nu este consecința unei invazii directe a țesutului cerebral de către agenții patogeni sau de către un vaccin specific.

Inițial aceste afecțiuni au fost corelate cu bolile eruptive virale (rubeola, rujeola, varicela). Ulterior au fost identificate și alte virusuri, dar și bacterii, protozoare și vaccinuri. [Tabelul III]. [4,6-9]

Patogenie. Spre deosebire de encefalitele primare, al căror mecanism patogenic se bazează pe invazia primară a țesutului cerebral de către agentul patogen, ADEM este o afecțiune autoimună. [3]. Au fost identificate două mecanisme care stau la baza patogeniei ADEM:

1. Existența unei similarități structurale între agentul patogen și proteinele tecii de mielină a gazdei, cu activarea limfocitelor T ce determină un răspuns autoimun specific împotriva sistemului nervos central. [3,4]

2. Eliberarea unui antigen mielinic indus intrainfecțios, asociat cu lezarea barierei hematoencefalice. [3,4]

Recent, la aproximativ 40% din copiii cu afecțiuni cerebrale acute demielinizante au fost izolați anticorpi împotriva proteinelor mielinice ale oligodendrocitelor native. [3,4]

TABELUL III Agenți etiologici implicați în apariția ADEM

Etiologie	
Infecțioasă	
Virusuri	V. variolic V. rubeolic V. varicelozosterian HIV HTLV1 V. herpetice: HVS, EBV, CMV, HHV6 Coronavirus Enterovirus Hantavirus
Bacterii	Streptococcus Campylobacter Legionella Leptospira Borrelia burgdorferi Rickettsia rickettsii Salmonella typhi Chlamydiae Mycoplasma pneumoniae Mycobacterium tuberculosis
Protozoare	Toxoplasma gondii Plasmodium spp.
Vaccinuri	
împotriva	rabiei difteriei tetanosului poliomielitei varicelei variolei encefalitei japoneze hepatitei B gripei febrei galbene

Din punct de vedere histologic, au fost descrise inflamația perivenulară și leziuni demielinizante localizate în principal în jurul venelor mici din substanța albă din măduva spinării și din trunchiului cerebral. Substanța cenușie poate fi afectată la nivelul ganglionilor bazali, talamusului și trunchiului cerebral. Vasele arteriale și axonii sunt rareori afectați. [8-13]

Leucoencefalita acută hemoragică (LAH), considerată cea mai severă formă de encefalită postinfecțioasă, are ca mecanism patogenic procesul de demielinizare rapid progresiv, secundar inflamației și hemoragiilor de la nivelul substanței cerebrale albe. Etiologia primară nu este cunoscută, dar reactivitatea încrucișată între componentele mielinei din

organismul gazdă și antigenele infecțioase induc un răspuns imun exagerat, ce determină apariția demielinizării. [13]

Manifestări clinice. Manifestările prodromale includ frecvent febră, astenie, greață, vărsături și cefalee. Debutul encefalitei este acut și apare la o distanță de aproximativ 2-30 de zile de la evenimentul care a determinat apariția afecțiunii neurologice (infecție sau vaccin). Deficitul neurologic atinge nivelul maxim în câteva ore sau zile. [3,4]

Manifestările clinice constau în deficite neurologice focale (slăbiciune musculară, hemiplegie, tulburări de sensibilitate, afazie, afectarea nervilor cranieni, ataxie) [3,5,12,13,15] și encefalopatie (modificări de comportament, delirium, deficit de atenție). [2,5]

Pacienții pot prezenta și tulburări ale stării de conștiență (până la comă profundă), febră, redoare de ceafă și/sau crize convulsive focale/generalizate. Afectarea difuză demielinizantă este sugerată de prezența nevritei optice (uni- sau bilaterală), mielită (para-/tetraplegie, cu abolirea reflexelor tendoanelor și retenție acută de urină) sau poliradiculonevrită acută. [3,5]

LAH este o formă acută necrotică de ADEM, cunoscută și sub numele de sindrom Weston-Hurst, și are o rată crescută de mortalitate. Evoluția severă, fulminantă și prezența leziunilor hemoragice la nivelul substanței albe cerebrale sunt caracteristice acestei afecțiuni. [3,5,14]

Diagnostic paraclinic:

Examenul neuroimagistic. Leziunile ADEM tipice sunt leziuni edematoase hiperintense în T2, izo-/hipointense în T1, cu priză de contrast absentă sau redusă, localizate în substanța albă sau la joncțiunea acesteia cu substanța cenușie cerebrală. Distribuția leziunilor este asimetrică, atât supra-, cât și infratentorial, iar acestea pot fi diseminate și în substanța albă periventriculară. [3,4]

Leziunile cerebrale sunt frecvent multifocale, determină un efect de masă redus și afectează în principal substanța albă supratentorială. Dimensiunile leziunilor sunt fie sub 5 cm, fie depășesc această valoare în caz de confluare. Substanța cenușie profundă (de la nivel talamic sau din ganglionii bazali) poate fi afectată în aproximativ 15-60% din cazuri, acest aspect fiind util pentru realizarea diagnosticului diferențial cu scleroza multiplă. [3,4]

Coeficientul aparent de difuzie (ADC) este în general crescut. Anumite studii au sugerat că valoarea redusă a ADC și afectarea trunchiului cerebral în faza acută pot fi considerați factori de prognostic nefavorabil. [3,4]. Cu toate acestea, nici un criteriu imagistic sau legat de dimensiunile leziunilor nu poate fi considerat factor de predicție pentru evoluția nefavorabilă. [3-5,7,16,17]

Afectarea măduvei spinării este descrisă în general prin prezența edemului și a inflamației, în special la nivelul coloanei toracice, leziuni care de obicei se remit în timp. [19]

Leziunile de LAH sunt hiperintense în T1 și T2, fiind localizate în ambele emisfere cerebrale, dar pot afecta și talamusul, cerebelul sau trunchiul cerebral. De cele mai multe ori nu au priză de contrast și sunt însoțite de edem cerebral. În secvențele T2 se pot observa hemoragii petesiale la periferia substanței albe. [16-18]

Examenul LCR. Examinarea lichidului cefalorahidian (LCR) obținut prin puncție lombară aduce în general informații nespecifice, variind de la valori normale la aproximativ 30% din pacienți, până la modificări ce includ o ușoară creștere a numărului de celule nucleate (pleiocitoză limfocitară), cu ușoară proteinorahie, glicorahie normală și culturi negative. [1]. La aproximativ o treime din pacienți a fost descrisă și existența unei pleiocitoze mixte, cu predominanța neutrofilelor. [1-4]

La pacienții cu leziuni demielinizante acute, identificarea benzilor monoclonale în câmp izoelectric ar trebui să se efectueze de rutină pentru diferențierea de scleroza multiplă. Datele referitoare la prezența benzilor monoclonale sunt variabile, dar majoritatea autorilor consideră că predominanța acestora este sugestivă pentru scleroza multiplă. [1,3]

Pacienții cu LAH au LCR hipertensiv, pleiocitoză limfocitară, hematii (până la 1 000/μl) și proteinorahie cu valori cuprinse între 1 și 3 g/l. [1,3]

Examenul anatomopatologic. Biopsia cerebrală diferențiază clar encefalita acută primară de encefalita postinfecțioasă/postvaccinală. În caz de ADEM se evidențiază inflamație a venulelor și demielinizare, în timp ce în encefalitele primare examenul histopatologic este sugestiv pentru inflamație parenchimatoasă și perivasculară, apoptoza neuronilor și a celulelor gliale și evidențierea agentului infecțios (incluziuni virale, proteine antigenice sau acizi nucleici virali). [1]

Diagnostic diferențial. Diagnosticul diferențial al encefalitelor postinfecțioase este dificil și se realizează în primul rând cu episodul acut de encefalită virală sau bacteriană. Înainte de a stabili diagnosticul de ADEM trebuie exclusă encefalita acută primară. [Tabelul IV]. În acest scop, este indicată efectuarea unor teste specifice din LCR (ex., PCR pentru virusurile herpetice, frotiuri și culturi bacteriene etc.). [1,3]

Înainte de a stabili diagnosticul de ADEM este, de asemenea, foarte importantă excluderea infecției HIV atât în stadiul cronic, cât și în faza acută și chiar în perioada de seroconversie. [3,4]

În cazul în care nu se identifică nici o cauză infecțioasă cerebrală, iar aspectul imagistic este sugestiv pentru leziuni inflamatorii acute, diagnosticul de ADEM poate fi luat în considerare. [3,4]

TABELUL IV Caracteristici clinice și paraclinice – comparație între encefalitele acute primare și ADEM [1,2]

	ADEM	Encefalită acută primară
Caracteristici clinice		
Vârstă (ani)	<25	Orice vârstă
Istoric de vaccinare recentă	Frecvent	Rar
Prodrom	Frecvent	Rar
Febră	Rar	Frecvent
Deficit vizual	Posibil	Rar
Meningism	Frecvent	Rar
Date paraclinice		
Leucocitoză	Rar	Frecvent
RMN (T2)	Leziuni focale hiperintense în substanța albă în ambele emisfere, ganglionii bazali, trunchi cerebral, cerebel și măduva spinării Modificările apar timpuriu în timpul evoluției	Posibile leziuni focale hiperintense la nivelul substanței cenușii în ambele emisfere, ganglionii bazali, trunchi cerebral și cerebel Modificările pot apărea tardiv în timpul evoluției
LCR	Pleiocitoză limfocitară, hiperproteinemie, glicorahie normală, culturi negative și examene negative de identificare a agenților virali Prezența hematiilor posibilă	Pleiocitoză limfocitară, hiperproteinemie, glicorahie normală, culturi bacteriene negative Prezența hematiilor rară (posibil în infecția cu herpesvirusuri)
Identificarea agentului infecțios în LCR sau biopsie	Rar	Frecvent
Examen patologic	Inflamație limfocitară perivenulară cu demielinizare adiacentă și edem	Inflamație perivasculară, inflamație la nivelul substanței cenușii, celule neuronale și gliale moarte, edem și incluziuni virale
EEG	Activitate lentă difuză	Descărcări epileptiforme lateralizate periodice (PLEDS)

Multe alte afecțiuni neinfecțioase prezintă manifestări ce pot mima ADEM [3]:

– Afecțiuni sistemice: boală Behçet, lupus eritematos sistemic, sarcoidoză.

– Vasculite cerebrale, primare și secundare, la nivelul vaselor mici.

– Leucoencefalopatii toxice, vasculare.

– Neoplazii intracerebrale și sindroame paraneoplazice la nivel de SNC.

– Encefalopatia toxică acută (leziuni difuze, cu debut hiperacut și presiune intracraniană crescută).

În cazul pacienților cu encefalopatie de etiologie necunoscută la care examenele imagistice și testele noninvazive (examen LCR și benzi oligoclonale) sunt neconcludente, biopsia cerebrală poate orienta diagnosticul. [3,4]

Tratament. Datorită riscului crescut de apariție a complicațiilor secundare cu risc vital, este recomandat ca managementul pacienților cu encefalită postinfecțioasă să se realizeze într-un departament de Terapie Intensivă. Menținerea presiunii intracraniene în limite normale este deosebit de importantă, fiind recomandată chiar decompresia chirurgicală în cazurile refractare la tratament. Fiind o afecțiune destul de rară, nu există un tratament standard și nu au fost efectuate studii clinice în acest sens. Managementul acestei afecțiuni se adresează mecanismelor patogenice ce stau la baza apariției bolii: imunosupresie și imunomodulare. [19]

Abordarea terapeutică de primă intenție presupune tratament pe bază de corticosteroizi în doze mari, asociat cu terapie imunomodulatoare (imunoglobuline administrate intravenos sau plasmafereză). [3,4]

Tratamentul cu cortizon. Pulsterapia cu metilprednisolon pe cale intravenoasă în doze maxime, de 1 g/zi (20-30 mg/kg/zi), timp de 3-5 zile, este regimul terapeutic cel mai frecvent descris în literatură. [20]. La pacienții cu encefalite postinfecțioase, refractare la tratamentul cu steroizi, se poate ajunge la o doză totală de 10 g metilprednisolon. Scopul corticoterapiei este de a reduce inflamația, de a diminua edemul și de a stabiliza bariera hematoencefalică, limitând astfel influxul celulelor imune și al factorilor umorali ce favorizează procesul de demielinizare. Pentru a preveni recăderile, unii autori recomandă continuarea terapiei cu cortizon administrat pe cale orală (prednison 1 mg/kg/zi), cu scăderea progresivă a dozei pe o perioadă de 4-6 săptămâni. [9,11,19]

Tratamentul cu cortizon este contraindicat în caz de intoleranță la această clasă terapeutică, vaccinuri cu virusuri vii atenuate sau istoric recent de varicelă, rujeolă, tuberculoză, malarie cerebrală, infecție herpetică la nivel ocular, ulcer peptic sau insuficiență renală. Corticoterapia trebuie administrată cu precauție la pacienții cu traumatisme craniene recente, afecțiuni cardiace, diselectrolitemii, glaucom sau afecțiuni gastrointestinale cu risc de perforație. [20]

Terapia imunomodulatoare. Utilizarea tratamentului cu imunoglobuline administrate pe cale parenterală (Ig i.v.) a fost descrisă mai ales în cazul pacienților cu encefalite postinfecțioase refractare la tratamentul cortizonic sau în cazul celor ce au contraindicație la tratamentul cu steroizi. Tratamentul cu Ig i.v. s-a dovedit a fi eficient, mai ales la pacienții cu deficite neurologice, ameliorarea clinică fiind vizibilă la finalul tratamen-

tului. Doza recomandată este de 0,4 g/kg/zi, timp de 3-5 zile (total 2 g/kg). [20]. Evoluția pacientului în urma administrării tratamentului cu Ig i.v. poate fi evaluată în funcție de valoarea albuminorahiei. [21-24]

Plasmafereza. Este o procedură bazată pe mecanisme imunologice neselective, ce presupune separarea componentelor corpusculare din sânge (anticorpi, componente ale complementului, citokine) de plasmă, prin centrifugare sau prin filtrare membranară. Efectul terapeutic al acestei proceduri se bazează pe modularea sistemului imun. [20]. Utilizarea plasmaferezei la pacienții cu ADEM este puțin raportată în literatură, în ciuda beneficiilor dovedite la cei care nu răspund la tratamentul cortizonic. Deși au existat ipoteze care au susținut că tratamentul cu Ig i.v. este preferabil plasmaferezei la pacienții cu encefalită postvaccinală, acestea nu au fost confirmate. [19]

Terapia imunosupresivă cu ciclofosfamidă. A fost utilizată pentru managementul câtorva pacienți adulți cu ADEM refractari la corticoterapie. Nu există date referitoare la utilizarea ciclofosfamidei la copii. [20]

Cazurile severe de ADEM se pot complica cu edem cerebral, necesitând tratament cu depletive cerebrale, iar, în cazurile refractare, pot fi necesare măsuri mai agresive, inclusiv decompresia cerebrală (craniectomie). [19]

Pacienții cu sechele neurologice necesită terapie de recuperare a funcțiilor motorii și a vorbirii etc. [20]

Evoluție. Evoluția clinică a pacienților diagnosticați cu ADEM este în general favorabilă, cu rate de mortalitate variabile, între 5% la copii și până la 25% la adulți. Au fost descrise și recidive sau forme multifazice. Se estimează că 50-75% din pacienți (la copii până la 90%) prezintă recuperare completă. Riscul de deficit neurologic este mai mare la pacienții la care debutul este cu nevrită optică. [3,4]

Până la 30% din pacienții cu forme severe de ADEM dezvoltă scleroză multiplă cu numeroase recurențe și episoade acute de demielinizare. Se recomandă evaluarea clinică și imagistică cerebrală la 6 luni de la episodul inițial. Examenul imagistic efectuat în dinamică poate evidenția diseminarea leziunilor cerebrale și poate orienta spre diagnosticul de scleroză multiplă, chiar în absența manifestărilor neurologice. La pacienții cu ADEM, leziunile cerebrale se remit sau rămân neschimbate. [3,4]

Recidive ADEM post-vaccinare de rutină sunt posibile, motiv pentru care se evită vaccinarea (sau alte forme de stimulare imunologică) cel puțin 6 luni după episodul inițial. [3,4]

Forme clinice particulare:

Rujeola. Afectarea neurologică a pacienților diagnosticați cu rujeolă include, pe lângă forma acută de encefalită, și 3 forme de encefalită postinfecțioasă:

– encefalomielita acută postinfecțioasă (acute postinfectious measles encephalomyelitis – APME);

– encefalita cu incluziuni (measles inclusion body encephalitis – MIBE) [6,9,12,18,25];

– panencefalita sclerozantă subacută (subacute sclerosing panencephalitis – PESS). [25,26,27]

1. În *APME* inflamația la nivel cerebral este mediată imunologic și nu se produce prin invazie virală directă.

APME este considerată una din cele mai frecvente afecțiuni demielinizante, complicând evoluția a aproximativ 1/1 000 de cazuri de rujeolă la copii. Forma postvaccinală apare mai rar (1-2/1 000 000), având o simptomatologie mai puțin accentuată în comparație cu forma postinfecțioasă. [27,28]

Patogenia APME are la bază procesul de demielinizare și se decelează concentrații ridicate de proteine structurale ale mielinei în LCR. Debutul APME poate să se producă în faza de remitere a exantemului rujeoliform, caz în care este dificil de diferențiat de encefalita primară rujeolică, sau chiar la câteva săptămâni (2-30 de zile) după remiterea completă a erupției. [27,28]

Virusul rujeolic nu este izolat din LCR sau țesutul cerebral și, datorită sintezei minime de anticorpi la nivel intratecal, nivelul de imunoglobuline specifice în LCR este scăzut.

Manifestările clinice neurologice sunt discrete. APME afectează în principal copiii și adolescenții, dar au fost descrise cazuri și la adulți. Evoluția este favorabilă, prognosticul fiind mai bun decât în cazul pacienților cu encefalită primară acută. La evaluări efectuate la câțiva ani după episodul de APME s-au observat deficite de atenție și modificări comportamentale la pacienți cu recuperare aparent completă. [5,7,9-11,25-32]

2. MIBE apare în principal la copiii imunodeprimați (leucemie limfoblastică, neoplazii, infecție HIV, recipient de transplant de organ solid sau celule stem, afecțiuni autoimune), care au avut în ultimul an fie infecție acută cu virusul rujeolic, fie au fost vaccinați împotriva rujeolei. [25,32]

Afecțiunea este cunoscută și sub numele de encefalită rujeolică imunosupresivă, encefalită rujeolică subacută sau encefalită acută rujeolică tardivă. MIBE apare la copiii cu imunodepresie din diverse cauze, în cazul cărora nu s-a realizat clearance-ul viral după episodul infecțios acut primar. Vârsta medie raportată a copiilor diagnosticați cu MIBE a fost de 6 ani. [25,27,32,33]

Patogenia exantemului rujeoliform are la bază o reacție de hipersensibilitate la antigenele virale, mediată de limfocitele T. În cazul pacienților cu MIBE, datorită limfocitelor T deficitare, exantemul rujeoliform este discret, poate avea aspect atipic morbiliform sau poate fi chiar absent. MIBE poate debuta chiar în absența oricărui semn clinic de rujeolă. [32-34]

MIBE asociază manifestări clinice severe, cu status mental alterat și convulsii focale motorii, refractare la medicația antiepileptică în aproape toate cazurile. Convulsiile focale motorii recurente, unilaterale, ce afectează în principal extremitățile, la câteva secunde și chiar minute, sunt frecvente și, odată remise, asociază paralizie de tip Todd. [32-34]

Examenul LCR și examenele imagistice cerebrale sunt în general normale la debut, dar, ulterior, asociază creșterea titrului anticorpilor anti-rujeolă în LCR, respectiv modificări nespecifice pe RMN (edem, atrofie, hipertrofie ventriculară). [32-34]

Diagnosticul definitiv se stabilește pe baza biopsiei cerebrale, cu identificarea antigenului viral prin examen PCR pentru ARN virus rujeolic sau prin imunohistochimie pentru identificarea proteinelor virale. Examenul histopatologic evidențiază proliferarea celulelor gliale cu necroză focală și inflamație perivasculară, în timp ce microscopia electronică este sugestivă pentru incluziuni intracitoplasmatice sau intranucleare, ce reprezintă nucleocapside ale paramyxovirusului. [32-34]

Prognosticul este în general nefavorabil, cu rata de mortalitate de până la 75% și cu sechele neurologice importante în cazul celor ce supraviețuiesc. Se recomandă sistarea tratamentului imunosupresiv în situațiile în care este posibil. [32-34]

În România, această afecțiune a fost descrisă în premieră de colectivul de la Spitalul „Dr. Victor Babeș" din București, coordonat de Dr. Dan Duiculescu. Aceștia au diagnosticat MIBE în cazul a 34 de copii și adolescenți cu infecție HIV ce au avut contact cu virusul rujeolic în timpul epidemiilor din anii 1997-1998 și din 2006-2007. Diagnosticul a fost stabilit pe baza criteriilor epidemiologice (istoric de rujeolă sau contact/expunere la virusul rujeolic), clinice (mioclonii și deficite motorii cu status mental bun la debut, ce a evoluat rapid spre comă și deces) și de laborator (imunohistochimie pozitivă pentru virusul rujeolic în parafină în probele de biopsie cerebrală recoltate de la pacienții decedați). [35,36]

3. PESS are la bază infecția persistentă cu virus rujeolic defectiv. Se consideră că rata de incidență este de aproximativ 4-11/100 000 de cazuri de rujeolă (chiar mai mică), cele mai multe cazuri fiind raportate la copiii care au avut rujeolă la vârsta de sub 1 an. Sexul masculin este mai frecvent afectat. [25,26,27,34-39]

Se consideră că în primii 2 ani de viață clearance-ul virusului rujeolic este deficitar, virusul suferă mutații, generând o infecție persistentă și progresivă. Simptomatologia în PESS poate să apară la aproximativ 6-15 ani de la episodul primar de rujeolă. [25,27,34-39]

La adulți, vârsta medie este de aproximativ 25 de ani, iar pacienții nu au istoric cunoscut de vaccinare. Vaccinarea antirujeolică a redus incidența PESS cu peste 90%. [1]

Debutul bolii este insidios, uneori singurele manifestări fiind modificările comportamentale și diminuarea performanțelor intelectuale. Simptomatologia se accentuează progresiv în următoarele săptămâni/luni, când se instalează deficite motorii, în principal ataxie cerebeloasă, diskinezie și mioclonii la nivelul membrelor. Pacienții pot dezvolta și tulburări vizuale și crize convulsive. Afectarea vizuală este prezentă la mai mult de jumătate din pacienții cu PESS, cel mai frecvent fiind vorba de retinită necrozantă, nevrită optică sau cecitate corticală. În cazuri mai rare, afectarea acuității vizuale precedă deficitele neurologice cu câteva săptămâni, luni sau chiar ani. Evoluția bolii este progresivă, spre comă și deces, după aproximativ 3 ani de evoluție. [27,28,34,37]

Stadializarea afecțiunii s-a realizat pe baza progresiei deficitelor neurologice, fiind definite 4 stadii [27,28,39]:

1. Modificări comportamentale și cognitive (letargie, deficit de concentrare etc.).
2. Demență, convulsii și mioclonii.
3. Rigiditate, sindrom extrapiramidal, dispariția progresivă a răspunsului la stimuli.
4. Comă, stare vegetativă, mutism akinetic.

Examenul RMN cerebral este sugestiv în stadiile inițiale ale bolii pentru hipotrofia substanței cerebrale cenușii, afectând predominant cortexul frontotemporal, amigdalele cerebrale și girusul cingulat, unde se află centrii decizionali și cei responsabili de prelucrarea stărilor emoționale. Ulterior, pe parcursul evoluției bolii, apar leziuni hiperintense în T2 la nivelul cortexului cerebral, în substanța albă periventriculară, în ganglionii bazali și în trunchiul cerebral. Atrofia corticală este posibilă, fiind sugerată și de dilatarea ventriculilor. [28,39]

Examenul EEG poate evidenția complexe de unde lente, în salve de intensitate mare, repetate la fiecare 4-10 secunde, acompaniate de spasme axiale mioclonice, care, pe măsură ce afecțiunea progresează, capătă aspect de unde monomorfe, lente și difuze.

PESS este o afecțiune fatală în aproape toate cazurile. Agenții antivirali nu s-au dovedit a fi eficienți în managementul acestei afecțiuni. Se utilizează valproat de sodiu și clonazepam pentru terapia miocloniilor și baclofen pentru reducerea spasticității. [28,39]

Gripa. Infecția cu virusul gripal se poate asocia cu afectarea cerebrală, fiind deseori dificil de stabilit dacă manifestările sunt rezultatul direct al invaziei virale la nivel cerebral sau sunt reacții mediate imunologic. Afectarea neurologică postgripală include alterarea statusului mental, semne neurologice focale sau crize convulsive. [26,40-42]

Nivelul semnificativ crescut al citokinelor proinflamatorii și antiinflamatorii la nivelul LCR pledează pentru mecanismul imunologic al afecțiunii cerebrale postinfecțioase. Printre acestea se numără factorul de necroză tumorală α (TNF-α) și interleukinele IL-6, IL-10. [40-42]

Anticorpii neutralizanți joacă un rol esențial în clearance-ul viral, dar un răspuns imun exagerat poate afecta organismul gazdă. Rolul anticorpilor în patogenia ADEM postgripală nu este încă pe deplin cunoscut.

Etiologia infecțioasă directă este mai puțin probabilă în caz de:

– debut tardiv al simptomelor neurologice;

– niveluri scăzute (în plasmă și în LCR) ale markerilor inflamatori implicați în procesul imunologic exagerat mediat de citokine/chemokine;

– Rt-PCR negativ pentru pH1N1;

– absența anticorpilor în LCR.

Nivelul crescut de anticorpi hemaglutinizanți și neutralizanți împotriva pH1N1 concomitent cu manifestările neurologice poate fi corelat cu o afecțiune autoimună tranzitorie datorată unui răspuns imunologic exagerat. [40]

Encefalita letargică (von Economo). Este o altă afecțiune a sistemului nervos central ce a fost asociată cu etiologia postgripală. Primele cazuri au fost descrise în iarna anilor 1916-1917, având caracter epidemic, iar ulterior au fost descrise cazuri sporadice. Această afecțiune, ce are la bază inflamația substanței cenușii, se caracterizează printr-un polimorfism de manifestări clinice (somnolență, oftalmoplegie, hiper- sau akinezie) și determină numeroase sechele permanente (frecvent parkinsonism postencefalitic). [41-43]

Legătura între encefalita letargică și etiologia gripală a fost intens controversată. Studiile s-au axat în principal pe teste serologice în serul pacienților, identificarea ARN gripal prin Rt-PCR în probele de biopsie cerebrală, respectiv imunohistochimie pentru identificarea antigenelor virale (proteine ale virusului gripal prezente încă în țesutul cerebral). Absența unui agent patogen identificat în țesutul cerebral și relația temporală evidentă cu epidemia de gripă spaniolă sau alte epidemii de gripă sunt argumente puternice în favoarea etiologiei autoimune postgripale. [43,44]

Deoarece au existat discuții referitoare la posibilitatea apariției encefalitei letargice în afara izbucnirilor epidemice de gripă, au fost stabilite câteva criterii pe baza cărora să se ridice suspiciunea de encefalită letargică la pacienții în cazul cărora au fost excluse alte diagnostice [41,42]:

– semne și simptome recente de gripă;

– hipersomnolență: pacientul doarme perioade de timp anormal de lungi, dar se trezește ușor, fiind orientat temporo-spațial la trezire;

– cel puțin unul din următoarele semne: oftalmoplegie, ptoză, strabism, diplopie, dificultăți de convergență, nistagmus, pupile inegale, reacții anormale la stimuli luminoși, tulburări de convergență și de acomodare sau pupile Argyll Robertson;

– tulburări de comportament (afecțiuni psihiatrice): tulburări emoționale de care pacienții (frecvent copii) sunt conștienți;

– semne și simptome caracteristice pentru encefalita letargică: crize oculogire, distonie de torsiune, respectiv tulburări respiratorii.

Investigațiile patologice au evidențiat leziuni inflamatorii și hemoragice difuze, localizate în principal la nivelul trunchiului cerebral, al talamusului sau al ganglionilor bazali. În aceste zone s-au identificat congestie și infiltrație perivasculară cu limfocite și plasmocite, localizate în general la nivelul unui singur lob cerebral. În plus, au fost descrise fenomene de apoptoză, neuronofagie și astrocitoză. [42,43]

Perioada de incubație este variabilă (o zi – 2 luni), iar mortalitatea precoce (în primele 2 săptămâni) este crescută. Investigațiile de laborator au evidențiat leucocitoză cu limfopenie și monocitoză, iar examenul LCR a fost sugestiv pentru pleiocitoză limfocitară cu proteinorahie ușor crescută și glicorahie normală sau crescută. [42,43]

Varicela/Herpes zoster *(virus varicelozosterian – VZV).* ADEM postinfecție VZV are o frecvență scăzută (1/2 500 de cazuri).

Afecțiunea debutează cu ataxie și tulburări de mers, tremor, vărsături și cefalee, ce apar la 1-3 săptămâni de la episodul de varicelă. În LCR se evidențiază pleiocitoză cu predominanță de limfocite și proteinorahie crescută, în timp ce aspectul RMN cerebrale este de cele mai multe ori normal. Evoluția este în general favorabilă, cu recuperare completă. [1,26]

Oreionul. Afectarea cerebrală apărută după un episod de infecție acută cu virus urlian are la bază un proces demielinizant, ca rezultat al răspunsului gazdei la prezența infecției. După invazia cerebrală primară, la o parte din pacienți apar anticorpi împotriva structurilor cerebrale și se dezvoltă o reacție autoimună. [1]

Manifestările clinice constau în alterarea stării de conștiență, convulsii, pareze, afazie sau mișcări involuntare, însoțite de febră înaltă (40-41°C). Acestea se remit treptat, după o perioadă de aproximativ 1-2 săptămâni, dar pot asocia sechele pe termen lung, cum ar fi retardul psihomotor sau convulsii. Rata de mortalitate este de aproximativ 1,4%. [1]

Encefalita postvaccinală. Encefalita ce apare în urma administrării vaccinurilor are la bază mecanisme imunologice. Apariția acestei encefalite se datorează fie existenței unei similitudini între antigenele vaccinale și componentele sistemului nervos, fie prezenței unei afecțiuni autoimune preexistente, vaccinarea jucând rolul de trigger. Antigenele virale prezintă similitudini structurale cu unele componente mielinice (mimetism molecular), determinând o reacție hiperergică cu demielinizare diseminată. [19,44,45]

Encefalitele postvaccinale reprezintă cam 5-10% din totalul cazurilor de ADEM, frecvența fiind variabilă de-a lungul timpului, cu un vârf în perioada 1927-1929, dar și în ultimii ani. Aceste fluctuații au fost puse pe seama metodelor de producere a vaccinurilor, cantitatea antigenelor pseudomielinice incluse în vaccin sau tipul adjuvanților utilizați. [45,46]

Incidența ADEM postvaccinală este de aproximativ 0,1-0,2/100 000 de persoane vaccinate, fiind mai frecventă în cazul vaccinului antirujeolic. Alte vaccinuri asociate cu această afecțiune sunt cele utilizate în prevenirea următoarelor boli (hepatită A, hepatită B, gripă, varicelă/zoster, parotidită urliană, rubeolă, rabie, febră galbenă, antrax) și infecții (Haemophilus influenzae tip B și meningococ). Vaccinul anti-tetanos are un risc mai scăzut de apariție a ADEM. [1,15,25,34,45-47]

Deși s-a considerat că vaccinul anti-VHB poate favoriza apariția unor afecțiuni demielinizante, nu există date suficiente care să demonstreze legătura directă cu vaccinarea, iar beneficiile sunt net superioare riscului potențial de afectare a SNC. [46,47]. Vaccinul împotriva virusului HPV (Human Papilloma Virus), eficient în prevenirea displaziei și a cancerului vaginal, cervical și vulvar, a fost asociat în literatură cu o serie de cazuri de ADEM. [45]

Encefalita postvaccinală este de obicei secundară vaccinării primare și mai rară după revaccinare. S-au raportat o serie de cazuri de afecțiuni neurologice după imunizări repetate împotriva aceluiași virus. Un procent semnificativ din pacienții cu encefalite postvaccinale a dezvoltat scleroză multiplă. [46,47]

Adjuvanții imunologici sunt substanțe incluse frecvent în vaccinuri, cu rolul de a stimula răspunsul imunologic indus de antigenele virale. Adjuvanții își exercită rolul prin mecanisme ce interferează atât cu imunitatea înnăscută, cât și cu cea dobândită, mimând moleculele antigenice sau legându-se de receptorii TLR (Toll-like receptors). Activarea celulelor dendritice, a macrofagelor și a limfocitelor determină eliberarea de citokine și chemokine din limfocitele T sau din mastocite. Aluminiul, adjuvantul cel mai des utilizat pentru producerea vaccinurilor, este cunoscut pentru rolul său de stimulare a producerii și secreției de citokine, precum IL-1b, IL-18 sau IL-33. [46,47]

Mimetismul molecular între antigenele virale folosite pentru prepararea vaccinului și antigenele proprii organismului (ex., componentele mielinice) reprezintă un alt mecanism imunopatologic important ce stă la baza procesului de demielinizare din sistemul nervos central. [46,47]

Alți factori ce pot contribui la dereglarea sistemului imun sunt reprezentați de tipul și doza agentului infecțios din vaccin, gradul de atenuare a agentului patogen (inactivat sau viu atenuat) sau chiar modul de administrare (administrarea parenterală pare să asocieze un risc mai mare de activare a mecanismelor imunologice). [46,47]

Cu toate acestea, datele din literatură subliniază clar beneficiile vaccinării în defavoarea riscului de apariție a afecțiunilor demielinizante, acestea fiind semnificativ mai numeroase în urma infecției propriu-zise decât în urma vaccinului menit să protejeze organismul. [46,47]

BIBLIOGRAFIE

1. Bennett J.E., Dolin R., Blaser M.J., Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th ed. Elsevier/Saunders, Philadelphia, PA, 2015.
2. Vykuntaraju K.N., Viral Encephalitis vs. Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) – Clinical diagnosis. www.researchgate.net.
3. Sonneville R., Klein I.F., Wolff M., Update on investigation and management of postinfectious encephalitis. Curr Opin Neurol 2010;23(3):300-4.
4. Sonneville R., Klein I., de Broucker T., Wolff M., Post-infectious encephalitis in adults: diagnosis and management. J Infect 2009;58(5):321-8.
5. Sonneville R., Demeret S., Klein I., Bouadma L., Mourvillier B., Audibert J., et al, Acute disseminated encephalomyelitis in the intensive care unit: clinical features and outcome of 20 adults. Intens Care Med 2008;34(3):528-32.
6. Greenlee J.E., Encephalitis and postinfectious encephalitis. Continuum 2012;18(6 Infectious Disease):1271-89.
7. Centers for Diseases Control and Prevention (CDC); Encephalitis 1990 case definitions. Available from: https://wwwn.cdc.gov/nndss/conditions/encephalitis-postinfectious-or-parainfectious/case-definition/1990/.
8. Love S., Demyelinating diseases. J Clin Pathol 2006;59(11):1151-9.
9. Tenembaum S., Chitnis T., Ness J., Hahn J.S., International Pediatric MSSG. Acute disseminated encephalomyelitis. Neurology 2007;68(16 Suppl. 2):S23-36.
10. Menge T., Kieseier B.C., Nessler S., Hemmer B., Hartung H.P., Stuve O., Acute disseminated encephalomyelitis: an acute hit against the brain. Curr Opin Neurol 2007;20(3):247-54.
11. Brilot F., Dale R.C., Selter R.C., Grummel V., Kalluri S.R., Aslam M., et al, Antibodies to native myelin oligodendrocyte glycoprotein in children with inflammatory demyelinating central nervous system disease. Ann Neurol 2009;66(6):833-42.
12. Tenembaum S., Chamoles N., Fejerman N., Acute disseminated encephalomyelitis: a long-term follow-up study of 84 pediatric patients. Neurology 2002;59(8):1224-31.
13. de Seze J., Debouverie M., Zephir H., Lebrun C., Blanc F., Bourg V., et al, Acute fulminant demyelinating disease: a descriptive study of 60 patients. Arch Neurol 2007;64(10):1426-32.
14. Yildiz O., Pul R., Raab P., Hartmann C., Skripuletz T., Stangel M., Acute hemorrhagic leukoencephalitis (Weston-Hurst syndrome) in a patient with relapse-remitting multiple sclerosis. J Neuroinflammation 2015;12:175.
15. Marchioni E., Ravaglia S., Piccolo G., Furione M., Zardini E., Franciotta D., et al, Postinfectious inflammatory disorders: subgroups based on prospective follow-up. Neurology 2005;65(7):1057-65.
16. Donmez F.Y., Aslan H., Coskun M., Evaluation of possible prognostic factors of fulminant acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) on magnetic resonance imaging with fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) and diffusion-weighted imaging. Acta Radiol 2009;50(3):334-9.
17. Axer H., Ragoschke-Schumm A., Bottcher J., Fitzek C., Witte O.W., Isenmann S., Initial DWI and ADC imaging may predict outcome in acute disseminated encephalomyelitis: report of two cases of brain stem encephalitis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005;76(7):996-8.
18. Schwarz S., Mohr A., Knauth M., Wildemann B., Storch-Hagenlocher B., Acute disseminated encephalomyelitis: a follow-up study of 40 adult patients. Neurology 2001;56(10):1313-8.
19. Bennetto L., Scolding N., Inflammatory/post-infectious encephalomyelitis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004;75(Suppl. 1):i22-8.
20. Pohl D., Tenembaum S., Treatment of acute disseminated encephalomyelitis. Curr Treat Options Neurol 2012;14(3):264-75.
21. Banwell B., Ghezzi A., Bar-Or A., Mikaeloff Y., Tardieu M., Multiple sclerosis in children: clinical diagnosis, therapeutic strategies, and future directions. Lancet Neurol 2007;6(10):887-902.
22. Ravaglia S., Piccolo G., Ceroni M., Franciotta D., Pichiecchio A., Bastianello S., et al, Severe steroid-resistant post-infectious encephalomyelitis: general features and effects of IVIg. J Neurol 2007;254(11):1518-23.
23. Fu D.C., Montgomery J.R., High-dose, rapid-infusion IVIG in postvaccination acute disseminated encephalomyelitis. Neurology 2008;71(4):294-5.

24. McDaneld L.M., Fields J.D., Bourdette D.N., Bhardwaj A., Immunomodulatory therapies in neurologic critical care. Neurocritical Care 2010;12(1):132-43.
25. Buchanan R., Bonthius D.J., Measles virus and associated central nervous system sequelae. Sem Ped Neurol 2012;19(3):107-14.
26. Chiotan M., Boli Infecțioase, ed. a 3-a. Edit. Național, 2011.
27. Fisher D.L., Defres S., Solomon T., Measles-induced encephalitis. QJM: Monthly Journal of the Association of Physicians 2015;108(3):177-82.
28. Reuter D., Schneider-Schaulies J., Measles virus infection of the CNS: human disease, animal models, and approaches to therapy. Med Microbiol Immunol 2010;199(3):261-71.
29. Chowdhary J., Ashraf S.M., Khajuria K., Measles with acute disseminated encephalomyelitis (ADEM). Indian Pediatr 2009;46(1):72-4.
30. Rima B.K., Duprex W.P., Molecular mechanisms of measles virus persistence. Virus Res 2005;111(2):132-47.
31. Hagiwara H., Sakamoto S., Katsumata T., Katayama Y., Acute disseminated encephalomyelitis developed after Mycoplasma pneumoniae infection complicating subclinical measles infection. Intern Med 2009;48(6):479-83.
32. Freeman A.F., Jacobsohn D.A., Shulman S.T., Bellini W.J., Jaggi P., de Leon G., et al, A new complication of stem cell transplantation: measles inclusion body encephalitis. Pediatrics 2004;114(5):e657-60.
33. Sabella C., Measles: not just a childhood rash. Cleveland Clin J Med 2010;77(3):207-13.
34. Garg R.K., Subacute sclerosing panencephalitis. J Neurol 2008;255(12):1861-71.
35. Duiculescu D., Ene L., Ungureanu E., Tardei G., Vinters H.V., Ellis R., Achim C., Unique features of measles encephalitis in Romanian HIV cohort. J Neurovirol 2007;13:77.
36. Duiculescu D., Ene L., Ungureanu E., Tardei G., Ionescu P., Anghelina M., Achim C., Subacute measles encephalitis: a new AIDS defining disease in HIV-infected young patients. 4th IAS Conference on HIV pathogenesis, treatment and prevention, 22-25 Jul 2007, Sydney, Australia.
37. Campbell H., Andrews N., Brown K.E., Miller E., Review of the effect of measles vaccination on the epidemiology of SSPE. Int J Epidemiol 2007;36(6):1334-48.
38. Bellini W.J., Rota J.S., Lowe L.E., Katz R.S., Dyken P.R., Zaki S.R., et al, Subacute sclerosing panencephalitis: more cases of this fatal disease are prevented by measles immunization than was previously recognized. J Infect Dis 2005;192(10):1686-93.
39. Gutierrez J., Issacson R.S., Koppel B.S., Subacute sclerosing panencephalitis: an update. Dev Med Child Neurol 2010;52(10):901-7.
40. Thampi N., Bitnun A., Banner D., Rowe T., Kelvin D.J., Richardson S.E., et al, Influenza-associated encephalopathy with elevated antibody titers to pandemic (H1N1) 2009 influenza. J Child Neurol 2011;26(4):501-6.
41. Berger J.R., Vilensky J.A., Encephalitis lethargica (von Economo's encephalitis). Handb Clin Neurol 2014;123:745-61.
42. Tappe D., Alquezar-Planas D.E., Medical and molecular perspectives into a forgotten epidemic: encephalitis lethargica, viruses, and high-throughput sequencing. J Clin Virol: The Official Publication of the Pan American Society for Clinical Virology 2014;61(2):189-95.
43. Venegas-Francke P., Encephalitis lethargica. The epidemic at the dawn of neurology. Rev Neurolog 2019;68(2):82-8.
44. Huynh W., Cordato D.J., Kehdi E., Masters L.T., Dedousis C., Post-vaccination encephalomyelitis: literature review and illustrative case. J Clin Neuroscience: Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia 2008;15(12):1315-22.
45. Rabello G.D., Postvaccinal neurological complications. Arq Neuropsiquiatr 2013;71(9B):747-51.
46. Karussis D., Petrou P., The spectrum of post-vaccination inflammatory CNS demyelinating syndromes. Autoimmun Rev 2014;13(3):215-24.
47. Martinez-Sernandez V., Figueiras A., Central nervous system demyelinating diseases and recombinant hepatitis B vaccination: a critical systematic review of scientific production. J Neurol 2013;260(8):1951-9.

MENINGITE INFECŢIOASE

Augustin Mircea Cupșa, Lucian Giubelan, Iulian Diaconescu

Meningitele infecțioase sunt suferințe grave, încadrate în categoria urgențelor medicale, caracterizate de pătrunderea și multiplicarea agenților patogeni la nivelul membranelor ce învelesc axul cerebrospinal, cu producerea unei inflamații la acest nivel.

Suspiciunea de meningită se ridică în fața unui tablou clinic caracterizat de febră, cefalee, fotofobie, vărsături incoercibile („în jet"), evidențierea semnelor de iritație meningeală (sindrom meningeal) și, eventual, alterări ale statusului mental, convulsii, paralizii (sindrom encefalitic de acompaniament), necesitând pentru clarificarea diagnosticului o atitudine medicală urgentă.

Istoric. Deși se consideră că încă Hippocrate (460-370 Î.Hr.), apoi Avicenna (980-1037) ar fi diagnosticat astfel de suferințe, Thomas Willis (1621-1675) pare să fie primul care a descris cazuri ale unor pacienți febrili cu inflamații meningeale [155]; Robert Whytt (1714-1766) a notat evoluția unui caz de „hidropizie în creier" (de cauză tuberculoasă), Anton Weichselbaum (1845-1920) a identificat în 1887 pentru prima dată bacterii intracelulare (*Neisseria intracellularis*, în prezent *meningitidis*) la bolnavi cu meningită, iar Charles Armstrong (1886-1967) a descris în 1934 una dintre primele forme de meningită virală (coriomeningita limfocitară). [98,155]. În scop diagnostic, Heinrich Quincke (1842-1922) a folosit puncția lombară (PL) pentru studiul lichidului cefalorahidian (LCR), iar Vladimir Kernig (1840-1917) și Josef Bruzinski (1874-1917) au descris semnele de iritație meningeală. [155]. Prima epidemie (probabil cauzată de *Neisseria meningitidis*) a fost consemnată în 1805 în Geneva, urmată de altele în Europa, SUA și Africa (Nigeria și Ghana). Serul heterolog a fost utilizat de către Georg Joachmann (1874-1915), respectiv Simon Flexner (1863-1946), pentru tratamentul meningitelor meningococice, iar Chester Keefer a folosit pentru prima dată penicilina în același scop. [98,155]

Etiologie. Stabilirea precisă și rapidă a etiologiei unei meningite este indispensabilă, de importanță vitală pentru alegerea tratamentului antimicrobian adecvat, prevenirea complicațiilor și, în unele cazuri, instituirea măsurilor de profilaxie pentru limitarea transmiterii microbului patogen la nivelul populației susceptibile.

Meningitele infecțioase pot fi produse de o mare varietate de agenți microbieni (bacterii, virusuri, fungi, paraziți), așa cum rezultă din tabelul I.

TABELUL I Privire generală (nonlimitativă) asupra spectrului etiologic al meningitelor infecțioase

Bacterii	Coci Gram pozitivi	Streptococcus pneumoniae, streptococi de grup B, Streptococcus pyogenes, Staphylococcus spp.
	Coci Gram negativi	Neisseria meningitidis
	Bacili Gram pozitivi	Listeria monocytogenes, Bacillus anthracis
	Bacili și cocobacili Gram negativi	Haemophilus influenzae, Klebsiella spp., Escherichia coli, Proteus/Morganella spp, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas spp.
	Mycobacterii	Mycobacterium tuberculosis
	Spirochete	Borrelia spp, Leptospira spp, Treponema pallidum
	Mycoplasme, chlamydii, rickettsii (bacterii „atipice")	
Virusuri	Adenovirusuri	
	Arenavirusuri	V. coriomeningitei limfocitare
	Enterovirusuri	Echo, Coxsackie, Polio
	Flavivirusuri	V. West Nile
	Herpesvirusuri	V. Herpes simplex 1 și 2, CMV, V. varicelozosterian, V. Epstein-Barr
	Myxovirusuri	V. gripale, v. paragripale, v. rujeolic, v. urlian
	Rhabdovirusuri	V. rabic
	Retrovirusuri	HIV, HTLV
	Togavirusuri	V. rubeolic
Fungi		Candida albicans, Cryptococcus neoformans
Paraziți	Protozoare	Toxoplasma gondii, Plasmodium falciparum, Angiostrongylus cantonensis, Naegleria fowleri
	Metazoare	Trichinella spiralis, Taenia solium

Enterovirusurile, virusul urlian, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* și *Mycobacterium tuberculosis* sunt cel mai frecvent responsabili de suferința meningeală; *Bacillus anthracis*, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. (în special grupurile A și D), *Bartonella henselae*, *Brucella* spp., fungii și paraziții sunt rareori cauză a infecției și inflamației meningeale. [1,5,14,57,148,151,161]

Elemente de epidemiologie. Meningitele sunt prezente în toate țările lumii. Incidența globală este însă greu de apreciat, evaluări realiste fiind posibile doar în cazul infecțiilor cu declarare obligatorie (ex., infecția cu Neisseria meningitidis).

Sursele de infecție sunt variate: omul bolnav sau purtătorul sănătos (ex., meningita meningococică), animale sau păsări diverse (ex., meningita din leptospiroză, bruceloză, v. coriomeningitei limfocitare, v. West Nile etc.), sau alimente (ex., meningita listeriană). Transmiterea microbiană se reali-

zează cel mai frecvent pe cale aerogenă, dar intermedierea prin vectori nu este rară (țânțarii și v. West Nile, de ex.). Receptivitatea este generală, existând o serie de particularități legate de vârstă sau statusul vaccinal. Măsurile de profilaxie, instituite individual sau comunitar (ex., chimioprofilaxia contacților – meningita meningococică – sau vaccinările – în cazul meningitelor cu Haemophilus influenzae, pneumococ, cu virus urlian sau cu virusuri poliomielitice ș.a.), au dus la schimbări importante în manifestările procesului epidemiologic (mai vizibile în țările cu resurse materiale și politici de sănătate coerente).

Aspectele epidemiologice specifice vor fi discutate odată cu prezentarea formelor etio-clinice.

Clasificarea meningitelor infecțioase. Există mai multe criterii de clasificare a meningitelor:

1. După etiologie, așa cum a fost prezentat în tabelul I, se descriu meningite bacteriene, virale, fungice și parazitare.

2. Vârsta bolnavului – poate susține suspicionarea unei anume etiologii [Tabelul II] și instituirea tratamentului antimicrobian pe baze probabilistice.

TABELUL II Clasificarea meningitelor infecțioase din punct de vedere al vârstei bolnavilor*

Categoria de vârstă	Orientare empirică asupra etiologiei
Nou-născuți	Streptococi de grup B, bacili Gram negativi (BGN, în particular Escherichia coli), Listeria monocytogenes, Herpes simplex
Copii mici (<5 ani)	Enterovirusuri, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae
Copii mari și adolescenți	Virusuri, Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae, Mycobacterium tuberculosis**
18-60 de ani	Virusuri, Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis, Mycobacterium tuberculosis**
>60 de ani	Streptococcus pneumoniae, BGN, Listeria monocytogenes

* apud Abrishamian L.K. [1], Angelescu M. [5], Bartlett J.G. [14], Gordon P.R. [54], Hoen B. [57], Voiculescu M.G. [161];

** urmare a incidenței crescute a infecției bacilare în România.

Etiologia meningitelor bacteriene se poate sistematiza în continuare corelând vârsta bolnavului cu frecvența microbilor izolați: la nou-născut – streptococi de grup B (50%), respectiv *Escherichia coli* (25%), la adulți <60 de ani – *Streptococcus pneumoniae* (60%), respectiv *Neisseria meningitidis* (20%), iar la >60 de ani – *Streptococcus pneumoniae* (70%), respectiv *Listeria monocytogenes* (20%). [54]

3. După aspectul lichidului cefalorahidian (LCR), se deosebesc meningite cu LCR purulent, clar, tulbure sau hemoragic [Fig. 1]; corelațiile

între aspectele macroscopice ale LCR și etiologia probabilă sunt prezentate în tabelul III.

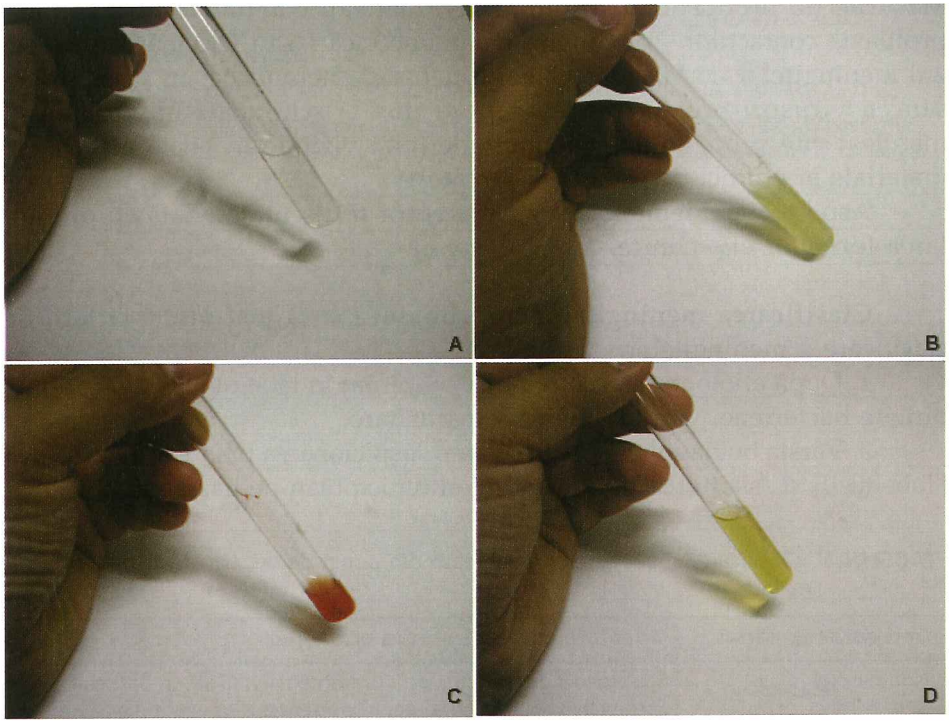


Fig. 1. Aspecte ale lichidului cefalorahidian: *A* – LCR clar; *B* – LCR purulent („zeamă de varză"); *C* – LCR hemoragic; *D* – LCR xantocrom (foto colecția Clinicii de Boli Infecțioase Craiova).

TABELUL III Clasificarea meningitelor în funcție de aspectul LCR

Aspectul LCR	Orientare empirică asupra etiologiei
Aspect franc purulent („zeamă de varză")	Bacterii piogene
Turbid, incolor	Bacterii (v. mai jos), virusuri
Clar, incolor (ca „apa de stâncă")	Bacterii piogene – meningite infecțioase la debut, forme fulminante cu aspecte de tip „cultură pură" sau meningite „decapitate" prin administrare precoce de antibiotice Bacterii nonpiogene (Mycobacterium tuberculosis, spirochete, germeni „atipici") Virusuri Fungi Paraziți
Hemoragic	Mycobacterium tuberculosis, Listeria monocytogenes, Yersinia pestis, Bacillus anthracis

4. Din punct de vedere evolutiv, se disting: *meningite cu evoluție fulminantă, supraacută* (examenul LCR depistează bacteriile cauzale, dar nu și elemente definitorii pentru inflamația spațiului meningeal – aspect de tip „cultură pură"), *meningite acute* (<30 zile) și, respectiv, *meningite cronice* (evoluție >30 de zile); cele mai frecvente cauze infecțioase ale meningitelor cronice sunt reprezentate de *Mycobacterium tuberculosis, Cryptococcus neoformans, Borrelia* spp., *Treponema pallidum, Brucella* spp., *Histoplasma capsulatum, Coccidioides immitis*. [37,49,151]

5. După contextul de apariție, se deosebesc: *meningite dobândite în comunitate* (în fața acestora orientarea empirică este spre microbi de proveniență comunitară, ținându-se cont și de fenotipurile locale de sensibilitate la antibiotice) și *meningite nozocomiale* sau *la gazde speciale* (unde există risc mai mare de implicare a unor tulpini chimiorezistente sau a unor microorganisme oportuniste).

6. În funcție de localizarea și extinderea procesului inflamator, se deosebesc: *meningite* (inflamație a meningelui în ansamblul său), *meningoencefalite* (inflamație a meningelui și a encefalului subiacent), *ventriculite* (procesul inflamator este localizat la nivelul ventriculilor cerebrali, de ex., în meningitele apărute la pacienții cu șunturi ventriculoperitoneale sau în unele complicații secundare inflamației compartimentului neuromeningeal).

Aspecte generale de etiopatogenie. Microorganismele, utilizând diferiți factori de virulență, pătrund în organism și ajung la nivel meningeal pe mai multe căi:

– diseminare hematogenă a bacteriilor sau virusurilor;

– extindere prin contiguitate de la un focar infecțios intracranian;

– penetrare la nivelul unui defect al durei mater;

– pasaj prin lama cribriformă (ex., *Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae*);

- propagare de-a lungul axonilor sau perinervos (virusul *Herpes simplex, Neisseria meningitidis* ș.a.);

- inoculare directă în cursul unor intervenții chirurgicale la nivelul axului cerebrospinal sau în cursul unor manopere invazive (ex., puncția lombară, PL) exploratorii sau terapeutice.

Protecția locală față de agresiunile microbiene este asigurată de *bariera hematomeningeală* (BHM), care intervine și în procesul de penetrare a unor componente ale sistemelor de apărare înnăscute și adaptative, hormonilor, medicamentelor. BHM este constituită din endoteliul vaselor de sânge, membrana bazală subendotelială, membrana bazală subcoroidiană și epiteliul plat coroidian (la nivelul plexurilor coroide), respectiv epiteliul arahnoidian. [23,122]. Capilarele de la nivelul sistemului nervos central nu prezintă fenestrații, celulele endoteliale fiind alipite prin intermediul unor joncțiuni strânse.

Nu se cunoaște modul exact prin care BHM este străbătută de către microorganisme, dar sunt în discuție mai multe mecanisme: transcitoză endotelială, pătrundere intercelulară pe la nivelul joncțiunilor intercelulare alterate [107], invadarea celulelor endoteliale ale BHM, distrugerea lor și pătrunderea secundară în spațiul subarahnoidian sau depășire prin intermediul unor transportori celulari (ex., monocite).

La nivelul LCR, în condițiile lipsei unui răspuns eficient din partea gazdei, microorganismele se multiplică intens, astfel că anumite componente celulare (ex., peptidoglicani, lipoproteine, lipopolizaharide, acizi nucleici etc.) vor fi recunoscute de către Toll-like receptorii (TLR) specifici; în meningitele bacteriene un rol esențial îl au TLR-2, TLR-4 și TLR-9 [55,107], polimorfismul acestora fiind asociat cu creșterea susceptibilității la infecții bacteriene, răspuns imun inadecvat, leziuni neuronale și cohleare extinse [82,159]. Stimularea TLR duce la sinteza de citokine cu rol proinflamator: IL-1, IL-6, tumor necrosis factor (TNF) alfa, interferon (IFN), prostaglandine, factori de agregare plachetară, chemokine diverse. [13,52,107,152]. În contrapondere sunt sintetizate citokine antiinflamatorii (ex., IL-10, tumor growth factor – TGF-beta ș.a.) [107], al căror rol este de control al amplitudinii răspunsului gazdei, respeciv de revenire la starea de echilibru după ce amenințarea microbiană dispare.

Complementul joacă un rol important în ceea ce privește susceptibilitatea la infecții cu bacterii capsulate, în medierea inflamației dar și, indirect, în apariția leziunilor neuronale; astfel, sinteza crescută a C1 sau depleția C3 și C5 se asociază cu un prognostic infaust la pacienții diagnosticați cu meningită pneumococică. [53,163,169]

Sinteza crescută de TNF-alfa în agresiunile bacteriene determină moartea celulelor mononucleare, în timp ce polimorfonuclearele (PMN) vor supraviețui și vor predomina în LCR-ul pacienților cu meningite piogene [77]; în infecțiile virale, celulele natural killer (NK) sintetizează IFN gama, cu alterarea mielopoiezei normale în sensul favorizării dezvoltării mononuclearelor. [41,96]

Permeabilitatea BHM crește ca urmare a inflamației și permite difuziunea proteinelor și celulelor din circulație în LCR, implicit un răspuns imunologic mai eficient și o penetranță crescută a unor antibiotice (ex., penicilina).

Răspunsurile imune umoral și celular vor fi declanșate fie de către citokinele proinflamatorii [ex., IFN gama, citokina majoră pentru activarea căii T-helper (Th) 1] [107], fie de către componentele microbilor distruși preluate de către celulele prezentatoare de antigene. Prezența anticorpilor în LCR indică difuziunea lor prin BHM alterată sau sinteza lor locală de către celulele imunocompetente. Originea anticorpilor poate fi dedusă prin compararea titrului acestora în LCR și plasmă (indexul anticorpilor), un raport mai mare de 2 indicând o sinteză locală. Imunitatea

umorală intervine mai ales împotriva bacteriilor capsulate, în timp ce imunitatea celulară are o importanță mare în infecțiile fungice sau cu germeni intracelulari (ex., *Mycobacterium tuberculosis, Listeria monocytogenes, virusuri, Toxoplasma gondii*).

În urma conflictului dintre microorganism și gazdă, la nivelul sistemului nervos central se produc următoarele efecte: creșterea permeabilității BHM; leziuni endoteliale și hiperpermeabilitate vasculară; edem vasogen și creșterea presiunii intracraniene; scăderea fluxului sanguin cerebral; stres oxidativ celular; creșterea vâscozității LCR; depuneri de fibrină; obliterări vasculare; leziuni neuronale diverse (apoptoză, neuronoliză, demielinizări etc.). [107,152]

Anatomopatologie. La nivelul leptomeningelui se notează dilatații vasculare, hiperemie, marginație leucocitară, edem al foițelor meningeale și exsudat seros sau purulent; în meningitele piogene depunerile de fibrină pot determina blocaje ale circulației LCR și hidrocefalie internă. La nivelul substanței cerebrale se notează congestie, edem cerebral și distrucții neuronale. În meningitele purulente procesul septic se poate extinde juxtameningeal, formând empieme subdurale sau abcese cerebrale. [161]

Manifestări clinice în infecțiile meningeale. Simptomele și semnele obiective sugestive pentru o suferință meningeală infecțioasă pot fi grupate astfel:

1. *Febra*, însoțită sau nu de *frisoane*.
2. *Sindromul meningeal* are două componente: semne de hiperpresiune intracraniană (HIC) și semne de neuroradiculită. HIC poate fi suspicionată prin prezența vărsăturilor de tip central, cefaleei, fotofobiei sau bradicardiei (discordantă, cu febră înaltă). La sugari poate fi evidențiată bombarea fontanelei anterioare. Semnele de neuroradiculită sunt reprezentate de poziția în „cocoș de pușcă", de evidențierea hipersensibilității cutanate și prezența semnelor de iritație meningeală (redoarea de ceafă, semnele Kernig, Brudzinski, Amoss – semnul trepiedului, sau, la sugar, Lesage – semnul resortului).
3. *Sindromul encefalitic* poate să apară în unele cazuri. La copii mici pot fi prezente agitația extremă sau adinamia, țipătul encefalitic, convulsiile generalizate, plafonarea privirii. La bătrâni pot fi prezente obnubilarea sau dezorientarea temporo-spațială. Alterările stării de conștiență pot merge până la comă.
4. *Alte simptome și semne de însoțire*: transpirații profuze, herpes labial, stare generală de rău, mialgii/artralgii (sindrom pseudogripal), erupții cutanate de tip hemoragic (ex., în meningococemie sau în leptospiroza ictero-hemoragică), rujeoliforme sau cu elemente veziculoase (ex., în enteroviroze).

5. În cazul meningitelor secundare, examenul obiectiv poate evidenția semnele suferinței infecțioase cauzale.

Triada clasică (febră, redoare de ceafă, alterări ale stării de conștiență) este prezentă în mai puțin de 50% din cazuri; în schimb în 95% din situații au fost regăsite două din următoarele: cefalee, febră, redoare de ceafă, alterarea stării de conștiență. [151]

Constituie ***elemente de gravitate:*** leziunile cutanate purpurice, hipotensiunea arterială, elementele de sepsis, șoc sau disfuncții multiorganice, tulburările de deglutiție, tulburări ale stării de conștiență. Depistarea unor semne neurologice de focar (ex., nistagmus lateral, hemipareze, paralizii unilaterale ș.a.) impune amânarea efectuării PL și solicitarea unui examen imagistic cerebral sau unui examen neurologic completat cu o explorare a fundului de ochi, în scopul excluderii unui proces expansiv intracranian.

O serie de informații despre terenul bolnavului, obținute anamnestic sau în urma examenului obiectiv, poate orienta empiric asupra etiologiei probabile. [Tabelul IV]

TABELUL IV Corelații între particularitățile de teren ale gazdei și etiologia prezumată a meningitelor*

Teren	Etiologia prezumată
Alcoolism	Streptococcus pneumoniae, Listeria monocytogenes
Diabet zaharat	Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, BGN
Neoplazii	BGN, stafilococi coagulazo-negativi, Streptococcus pneumoniae, Listeria monocytogenes, fungi
Infecție cu HIV	Cryptococcus neoformans, Mycobacterium tuberculosis, Listeria monocytogenes
Splenectomie	Bacterii capsulate (în particular Streptococcus pneumoniae)
Breșe la nivelul structurii osoase care protejează nevraxul	Stafilococi, BGN, anaerobi
Fracturi închise craniene	Streptococcus pneumoniae, BGN, Haemophilus influenzae
Suferințe în sfera ORL (otite, sinuzite)	Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae, BGN
Valvulopatii, consumatori de droguri administrabile i.v.	Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis
Graviditate	Listeria monocytogenes
Arsuri extinse	Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, BGN, anaerobi
Abcese intracraniene	Staphylococcus spp., BGN, anaerobi

* apud Hoen B. [57]

Explorări de laborator:

1. *Demonstrarea inflamației meningeale în LCR:* recoltarea LCR se face uzual prin puncție lombară (PL), mai rar prin puncție suboccipitală sau

abord ventricular. Manevra este indicată în scop diagnostic, în scop de monitorizare a evoluției unei meningite sau în scop terapeutic (administrarea locală a unor substanțe antimicrobiene este utilizată în prezent mai rar).

Puncția lombară este contraindicată în caz de insuficiență cardiorespiratorie severă, semne de herniere a substanței cerebrale, semne neurologice de focar, edem papilar, diateză hemoragică, infecție cutanată la nivel lombar, intervenții chirurgicale recente la nivel lombar. [47]. Se recomandă precauție în toate cazurile de sindrom meningeal instalat în afebrilitate.

În anumite circumstanțe, anterior recoltării LCR, se indică efectuarea unui examen neurologic, a oftalmoscopiei și explorării neuroimagistice: persoane imunodeprimate, cu antecedente de suferințe ale sistemului nervos central (accidente vasculare, infecții focale, leziuni cu efect de masă), convulsii cu debut recent, alterarea nivelului de conștiență, edem papilar, deficite neurologice focale. [151]. Puncția poate fi dificil de realizat la persoanele obeze, agitate sau cu diferite suferințe ale coloanei vertebrale (ex., lordoză, spondiloză ș.a).

O serie de accidente/incidente pot apărea în urma efectuării manoperei: hernierea substanței cerebrale, lipotimie, durere locală, cefalee postpuncțională (10-25% din cazuri; absentă când pacientul este în clinostatism și apariție rapidă în ortostatism) [151], accidente hemoragice, puncția „albă", paralizii, infecție meningeală iatrogenă, ruperea acului de puncție. Utilizarea de ace atraumatice, cu diametru mic și reinserția stiletului înainte de scoaterea acului de puncție pot reduce mult riscul cefaleei postpuncționale. [85,142,151]

LCR-ul normal (pentru copii mari, adolescenți și adulți) este descris ca fiind un lichid clar, limpede, ce realizează o presiune hidrostatică <5-20 cmH_2O, având <5 celule/mm^3 (limfocite); din punct de vedere biochimic, proteinorahia este de 20-40 mg/dl, glicorahia de 50-80% față de valoarea glicemiei și clorurorahia de 700-740 mg/dl. [74]. În condiții normale, spațiul subarahnoidian este steril.

În cazul sugarilor mici, deși clasic se considera că aceștia au un număr mai mare de elemente în LCR, studiile recente au stabilit ca valori de referință, după excluderea infecțiilor bacteriene, herpetice și enterovirale, un număr mediu de celule similar adulților (limite 0-12/mm^3); mai multe elemente se decelează la nou-născuți (medie 6,1/mm^3), la cei febrili sau în cazul infecțiilor meningeale neonatale (evidențiate doar datorită tehnicii PCR). [30,79,100]. Valoarea maximă a proteinorahiei înregistrate la nou-născuții fără infecții meningeale este de 100 mg/dl [164], însă, în general, valorile medii sunt similare celor înregistrate la adult (45-75 mg/dl) [30]; valorile glicorahiei sunt superpozabile peste cele ale adultului sănătos. [30]

Modificările LCR secundare determinărilor meningeale și orientarea etiologică empirică consecutivă sunt redate în tabelul V.

TABELUL V Modificările LCR înregistrate în funcție de microorganismele cauzale

Tip de meningită	Aspect	Nr. celule	Tip de celule	Proteinorahie	Glicorahie	Clororahie
Meningită bacteriană cu germeni piogeni	purulent	mii-zeci de mii	100% PMN [Fig. 2]	crescută 0,5-1,5 g/dl	scăzută	normală
Meningită tuberculoasă	clar sau hemoragic	zeci-sute	>50% (clasic 90-98%) limfocite mici, restul PMN	mult crescută 1-2 g/dl	mult scăzută	scăzută
Meningite bacteriene cu germeni nonpiogeni	clar sau turbid	sute-mii	mixt PMN-limfocite cu predominanța primelor	crescută	normală	normală
Meningite bacteriene tratate cu antimicrobiene	clar sau turbid	sute	mixt PMN-limfocite	crescută	scăzută sau normală	normală
Meningite virale	clar	sute-mii	100% limfocite mari (tinere) *în unele cazuri poate exista un anumit procent de PMN (ex., meningite enterovirale sau urliene)	ușor crescută <0,5 g/dl	normală *în unele cazuri s-a descris hipoglicorahie, ex., în meningita urliană	normală
Meningite fungice (Cryptococcus neoformans, Candida albicans)	clar	similar cu aspectele descrise la meningita tuberculoasă				

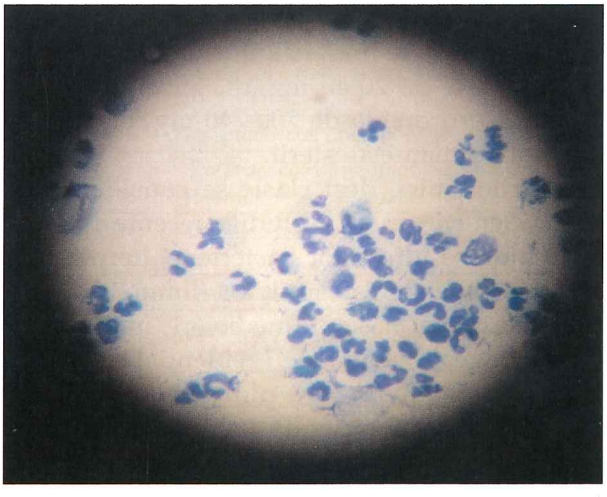


Fig. 2. Polimorfonucleare în lichidul cefalorahidian într-un caz de meningită piogenă (foto colecția Clinicii de Boli Infecțioase Craiova).

Diferențierea meningitelor piogene de cele nonbacteriene poate să fie dificilă, dacă se limitează doar pe modificările de celularitate și biochimie ale LCR. O sinteză bazată pe rezultatele a 15 studii clinice a concluzionat că un număr de leucocite >500/mm^3, un raport glicorahie/glicemie ≤0,4, respectiv lactat ≥31,53 mg/dl (≥3,5 mmol/l) susțin o etiologie bacteriană a meningitei [142]; alți autori consideră că un număr de leucocite >2 000/mm^3 în LCR (din care >60% PMN), cuplat cu o valoare a proteinorahiei >220 mg/dl, respectiv glicorahie <34 mg/dl orientează către o meningită piogenă, gradul de certitudine al aprecierii fiind de 99%. [10,14]

Lactatul în LCR are o valoare semnificativ mai mare în meningitele bacteriene, dar și în meningita cu Cryptococcus neoformans, comparativ cu cele virale [9,39,40]; ca singur indicator, diferențiază bine între meningitele bacteriene și cele virale (sensibilitate 80%, specificitate 97%). [39]

În scopul unei mai bune înțelegeri a patogeniei, dar și pentru identificarea unor markeri specifici anumitor suferințe neurologice, s-au depus eforturi pentru caracterizarea proteomică a LCR-ului normal; astfel, au fost depistate peste 2 600 de proteine, dintre care peste 55% sunt specifice LCR, nefiind regăsite în plasmă. [132]. O serie de citokine (IL-1, IL-6, TNF-alfa) decelate în LCR ar susține prezența inflamației la acest nivel și ar putea orienta asupra etiologiei bacteriene (vezi și diagnosticul diferențial al meningismului).

2. *Demonstrarea existenței infecției la nivel meningeal* se bazează pe proceduri directe (identificarea microscopică a microbilor, cultivarea microorganismelor, decelarea de antigene la acest nivel, depistarea structurilor genomice ale microbilor în LCR) sau pe elemente indirecte specifice (depistarea reacției organismului ca răspuns la infecția meningeală = decelarea de anticorpi produși intratecal).

Identificarea rapidă a bacteriilor se poate face prin microscopie, după colorarea sedimentului LCR etalat pe o lamă microscopică; uzual se folosesc colorațiile albastru de metilen, Gram, Ziehl-Neelsen pentru evidențierea bacililor acid-alcoolo-rezistenți, Giemsa și tuș de China pentru evidențierea Cryptococcus neoformans. Metoda este pozitivă în 40-50% din cazuri. [140]

Pentru identificarea bacteriilor și fungilor, LCR-ul extras se cultivă pe următoarele medii: geloză-sânge, geloză-șocolată, Löwenstein și Sabouraud; în funcție de suspiciunile privind etiologia meningitei se pot utiliza și medii speciale. Cultivarea virusurilor pe medii celulare, inocularea lor pe ouă embrionate sau la animale se practică rar.

Identificarea antigenelor microbiene în LCR poate fi făcută pentru Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae,

Escherichia coli, streptococi de grup B sau Cryptococcus neoformans. Tehnicile utilizate curent sunt: contraimunoelectroforeza, latex-aglutinarea, coaglutinarea, imunofluorescența directă, ELISA.

Detecția structurilor genomice (valoroasă, dar costisitoare) este utilă pentru identificarea virusurilor (herpesvirusuri, enterovirusuri, HIV ș.a.), în cazul în care celelalte metode de depistare a bacteriilor nu au reușit să pună în evidență agentul cauzal [154], pentru detecția fungilor sau a unor paraziți (ex., Toxoplasma gondii). În cazul bacteriilor, metoda are o sensibilitate de 89% și o specificitate de 100%. [123]. Tehnicile pentru detecția simultană a mai multor virusuri în LCR au demonstrat o sensibilitate de 93% și specificitate de 100%, comparativ cu detecția singulară a fiecărui germen în parte. [27]. Rezultate foarte bune au fost obținute și în cazul bacteriilor (sensibilitate 100%, specificitate 98,2%, valoare predictivă negativă de 100%). [151]. Prezența hemoglobinei în LCR poate conduce la rezultate fals-negative [151].

În LCR pot fi depistați anticorpi produși intratecal (vezi indexul anticorpilor). Se pot folosi tehnicile de imunofluorescență indirectă sau ELISA în infecțiile meningeale produse de următoarele microorganisme: Herpes simplex, CMV, arbovirusuri, adenovirusuri, Mycobacterium tuberculosis, Brucella spp., Borrelia spp. Detecția anticorpilor de tip IgM este sugestivă pentru o infecție acută, deoarece acest tip de anticorp nu difuzează prin barierele ce protejează encefalul. [151]

Având în vedere timpul necesar cultivării bacilului Koch și rata mică de pozitivitate (aprox. 13%), s-a încercat cuantificarea nivelului de gama-interferon produs în LCR de către limfocitele sensibilizate, sensibilitatea metodei fiind de 70-78%, iar specificitatea de 92-96%; metoda este influențată negativ de administrarea anterioară a medicamentelor antibacilare. [73,93]

3. *Alte explorări microbiologice:* hemoculturi, culturi din spută sau aspirat bronșic, culturi ale unor secreții diverse, examene serologice pentru detecția de antigene sau anticorpi, tehnici de amplificare genomică (pe baza suspiciunilor diagnostice).

4. *Investigații complementare:* pot fi utile hemoleucograma completă, examenul ORL, explorări imagistice diverse. Nivelurile crescute ale proteinei C reactive, respectiv ale procalcitoninei, sugerează mai degrabă o etiologie bacteriană; pentru procalcitonină valorile cut-off între 0,5-2 ng/ml [Fig. 3] demonstrând o sensibilitate/specificitate de 100% [46,50,101,121]; suplimentar, procalcitonina (care demonstrează rezultate mai bune comparativ cu proteina C reactivă) [136] ar fi un marker al sepsisului. [62]

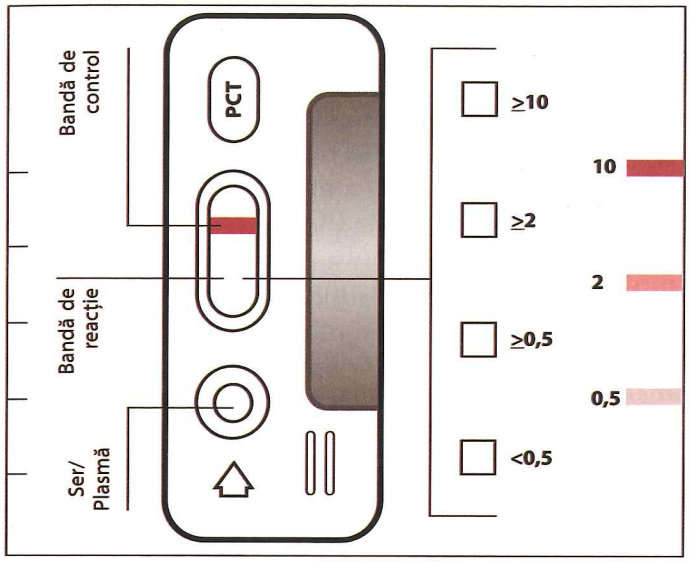


Fig. 3. Modalitatea de interpretare a unui test rapid pentru depistarea și determinarea semicantitativă a nivelului procalcitoninei serice (foto colecția Clinicii de Boli Infecțioase Craiova).

Complicații:

– *Acute* – persistența/reluarea infecției (tratament necorespunzător, suprainfecție), cloazonări, revărsat hemoragic subdural sau intracranian, diverse supurații intracraniene (ventriculară, subarahnoidiană, subdurală); bacteriile responsabile de suferința meningeală pot determina apariția de leziuni la nivelul altor organe; pe parcursul evoluției meningitelor se pot decela elemente de sepsis sever, șoc septic, disfuncție multiorganică.

– *Tardive* – empiem subdural, abcese cerebrale, stări convulsivante recidivante, paralizii (de nervi cranieni, hemiplegii, paraplegii, uneori definitive), tulburări senzoriale (auditive, vizuale), alterări electroencefalografice nespecifice, hidrocefalie, tulburări psihice diverse, cefalee persistentă.

Prognostic. Având în vedere localizarea procesului infecțios, prognosticul meningitelor trebuie considerat, cel puțin la debut, ca fiind unul rezervat, urmând să fie modificat pe parcursul evoluției.

Un prognostic negativ poate fi formulat în următoarele situații: pacienți cu vârste extreme; meningite cauzate de Streptococcus pneumoniae, bacili Gram negativi (BGN) sau de germeni multirezistenți la antimicrobiene; diagnostic și/sau tratament întârziate; diagnosticul unor forme fulminante, cu elemente de sepsis sever, șoc septic și/sau insuficiență multiorganică; meningite diagnosticate la gazde cu apărare compromisă;

prezența tulburărilor de conștiență (scor Glasgow <8); evidențierea unei presiuni hidrostatice a LCR >30 cmH_2O; izolarea microbului cauzal în hemocultură; viteză de sedimentare a hematiilor (VSH) crescută; trombocitopenie; număr scăzut de leucocite în LCR. [57,152,157,161]

În prezent, rata de fatalitate în cazul unui singur episod de infecție meningeală cauzată de un germen comunitar este apreciat la 25%. [152]

O serie de scoruri de gravitate (IGS II – indicele de gravitate simplificat [57], SAPS II – simplified acute physiology score [177]) pot asista clinicianul în formularea prognosticului.

Diagnostic:

Diagnosticul pozitiv al meningitelor se bazează pe:

– date epidemiologice: în marea majoritate a cazurilor lipsesc; pot fi utile noțiunea de contact sau prezența unor epidemii în teritoriu (ex., în enteroviroze, infecția cu virusul urlian sau cu Neisseria meningitidis);

– date clinice: febră, cefalee, vărsături de tip central, semne de iritație meningeală;

– date de laborator:

- modificările LCR (aspect, presiune, celularitate, modificări biochimice) confirmă diagnosticul;
- diagnosticul etiologic se bazează pe: identificarea în LCR a agentului etiologic (prin microscopie și/sau cultură, depistarea unor antigene sau structuri genomice) sau a reacției locale la contactul cu acesta (anticorpi intratecali); teste serologice; hemoculturi, culturi din nazofaringe sau de la nivelul unor focare infecțioase;
- date nespecifice: leucocitoză cu neutrofilie (orientând spre etiologia bacteriană), număr normal de leucocite sau leucopenie cu limfocitoză asociată (orientând spre etiologia virală); VSH crescută (ex., în infecțiile cu bacterii piogene sau Mycobacterium tuberculosis); proteina C reactivă sau procalcitonina (sugestive pentru etiologia bacteriană).

Diagnosticul diferențial al meningitelor este complex și include: encefalitele, abcesele cerebrale, empiemele extradurale/subdurale, AVC, hemoragii cerebrale sau meningeale, tumori cerebrale, suferințe infecțioase diverse (otite, sinuzite, angine, viroze respiratorii etc.) ce sunt acompaniate de elemente ale sindromului meningeal.

O serie de suferințe noninfecțioase se pot însoți de determinări meningeale: leucemii, neoplazii, vasculite și colagenoze, sarcoidoză, medicamente/substanțe chimice diverse.

Redoarea de ceafă poate fi mimată de spondilartroze diverse, torticolis, morb Pott, metastaze vertebrale septice sau neoplazice, tetanos cefalic, intoxicație cu stricnină sau antiemetice, sindrom postpunctional.

Cefaleea și/sau vărsăturile se pot întâlni în migrene, insolație, nevralgie Arnold. Vărsături cu aspect incoercibil și tulburări ale stării de conștiență pot să apară în cetoacidozele diabetice.

Prezența sângelui în LCR poate fi întâlnită în: meningitele cu LCR hemoragic, tumorile cerebrale sângerânde, hemoragia subarahnoidiană, diateza hemoragică sau accidentul de puncție. LCR-ul xantocrom poate să apară secundar proteinorahiilor importante [130,151], hemoragiilor vechi sau icterului. După administrarea rifampicinei este posibil ca LCR-ul să vireze spre o culoare galben-portacalie.

O serie de medicamente (antiinflamatorii nesteroidiene, cotrimoxazol, imunoglobuline i.v.) pot fi responsabile de inflamația meningeală. [37]

În urma analizei LCR se disting următoarele situații:

– meningism: prezența sindromului meningeal, dar cu LCR normal (aspect, citologie, biochimie, lipsa identificării germenilor); un nivel normal al citokinelor proinflamatorii în LCR ar fi un marker al meningismului, în timp ce nivelurile crescute ale IL-6 și gama-interferonului ar reflecta prezența virusurilor la acest nivel. [111]. Similar, niveluri crescute ale TNF-alfa, IL-1 și IL-8 se înregistrează secundar inflamației meningeale de cauză bacteriană [25];

– reacția meningeală: prezența sindromului meningeal și minime modificări citologice ale LCR (10-50 elemente/mm^3), ușoară creștere a albuminorahiei, eventual prezența unor hematii și fără identificare de germeni [161] sugerând un grad minim de afectare meningeală în cursul unor boli. De menționat faptul că nici literatura internațională și nici Clasificarea Internațională a Maladiilor (ed. a X-a) nu recunosc acest termen. Definirea minimelor modificări citologice ale LCR este subiectivă, greu de interpretat în cazul gazdelor cu apărare compromisă și, în plus, metodele microbiologice moderne (detectarea structurilor genomice) pot evidenția microbi (în special virusuri) chiar în situațiile în care microscopia și cultura nu identifică germeni;

– meningită: sindrom meningeal asociat cu modificări de aspect, citologie, biochimie ale LCR +/- infecție.

Meningitele cronice infecțioase trebuie deosebite de cele noninfecțioase: neoplazii, boala Whipple, sarcoidoză, angeite granulomatoase, lupus eritematos sistemic, meningită cronică limfocitară benignă.

Principii de tratament. *Obiectivele tratamentului* sunt neutralizarea și eliminarea agentului etiologic, combaterea edemului cerebral și/sau a convulsiilor, măsuri suportive (susținerea funcțiilor vitale, combaterea șocului septic, asigurarea aportului energetic, reechilibrare hidro-electrolitică), îmbunătățirea metabolismului celulelor neuronale, prevenirea/detecția precoce/tratamentul complicațiilor.

Antibioterapia în meningitele bacteriene reprezintă o urgență și trebuie instituită precoce, în primele 30 de minute de la prezentarea bolnavului, fără a aștepta rezultatele investigațiilor bacteriologice, pentru a nu compromite prognosticul.

Trebuie cunoscut fenotipul de sensibilitate la antibiotice al germenilor, care este caracteristic fiecărei zone geografice, în special când se presupune etiologia pneumococică, stafilococică sau implicarea bacililor Gram negativi.

În tabelele VI și VII sunt redate informații privind penetrabilitatea substanțelor antimicrobiene în LCR.

TABELUL VI Penetrația substanțelor antimicrobiene în LCR*

Categoria de antibiotic	Concentrație bună în LCR în absența inflamației	Concentrație bună în LCR în prezența inflamației	Concentrație suboptimală sau lipsa pătrunderii în LCR
Antibacteriene	Cloramfenicol Etionamidă Hidrazidă Latamoxef Metronidazol Mezlocilină Pirazinamidă Rifampicină TMP-SMZ	Amikacină Amoxicilină Ampicilină Aztreonam Ceftriaxonă Cefoperazonă Ceftazidim Cefotaxim Cefepim Ciprofloxacin Fosfomicină Imipenem-cilastatin Meropenem Moxifloxacin Ofloxacin Pefloxacin Piperacilină Penicilină G Ticarcilină Vancomicină Linezolid	Benzatinpenicilină Clindamicină Eritromicină Etambutol Gentamicină Lincomicină Netilmicină Polimixina B Streptomicină Tobramicină Tetraciclină Tigeciclină
Antivirale**	Acyclovir Vidarabină		Foscarnet
Antifungice	Fluconazol Flucitozină Posaconazol Voriconazol		Amfotericină B Anidulafungin Caspofungin Itraconazol Ketoconazol Micafungin
Antiparazitare	Sulfadiazină		Atovaquon

* apud Angelescu M. [5], Gilbert D.N. [49];
** **cu excepția medicației antiretrovirale.**

TABELUL VII Penetrația medicamentelor antiretrovirale în LCR*

Antiretroviral	Mediana LCR/CI50**	LCR/plasmă (%)
Atanazavir (ATV)	22	2-60
ddI	0,11	0-5
ddC	0,08	3
Stavudină (d4T)	0,58	20-50
Lamivudină (3TC)	0,74	6-23
Abacavir (ABC)	4	20-36
Emtricitabină (FTC)	?	?
Tenofovir (TDF)	?	?
Efavirenz (EFV)	?	0-60
Nevirapină (NVP)	241	45-63
Delavirdină (DLV)	186	0,01
Etravirină (ETR)	5,7	?
Indinavir (IDV)	108	11-14
Ritonavir (RTV)	?	0-2
Saquinavir (SQV)	4	0,5
Nelfinavir (NFV)	4,3	0-7
Lopinavir boostat (LPV/r)	3,3	7
Atazanavir (ATV)	?	0,01
Amprenavir (APV)	?	?
Fosamprenavir (FPV)	?	?
Tipranavir (TPV)	?	?
Darunavir (DRV)	≥1	?
Enfuvirtid (T20)	?	?
Maraviroc (MRV)	?	0,022-0,094
Raltegravir (RAL)	>CI 95 în 50% din cazuri	?

* apud Best B.M. [21], Evers S. [48], Gilbert D.N. [49], McCutchan J.A. [102], Tiraboschi J.M. [149], Yilmaz A. [166], Yilmaz A. [167];
** cu excepția Raltegravirului.

Penetranța este dependentă de caracteristicele antibioticului și de integritatea BHM. Când bariera este intactă, penetrarea este limitată deoarece transportul vezicular transcelular este minim, iar joncțiunile dintre celulele endoteliale sunt etanșe. Aceste două mecanisme sunt modificate în cazul inflamației meningelui, astfel încât rata concentrării în LCR pentru o serie de substanțe antimicrobiene (ex., betalactamine) crește, asigurând niveluri eficiente. Tratamentul cu glucocorticoizi, prin reducerea inflamației, poate modifica penetrabilitatea antibioticelor în spațiul subarahnoidian.

Pentru a fi eficient, un antibiotic trebuie să depășească în LCR de 10-30 de ori concentrația minimă bactericidă.

Alegerea antibioticului se face *inițial pe criterii statistice,* în care frecvența într-un anumit teritoriu a unor germeni responsabili de apariția meningitelor, vârsta, terenul și statusul vaccinal al gazdei, respectiv modificările LCR sunt esențiale pentru presupunerea unei etiologii.

Dacă etiologia este documentată bacteriologic, tratamentul empiric inițial se ajustează, dacă este cazul, în funcție de sensibilitatea microorganismului.

Tratamentul antimicrobian empiric inițial este descris în tabelul VIII.

TABELUL VIII Regimurile antimicrobiene empirice inițiale în funcție de situația clinică dată*

Situația clinică	Regimul antimicrobian empiric inițial
Nou-născut	Ampicilină sau Amoxicilină + Cefotaxim sau Ceftriaxonă +/- Gentamicină
0 luni – 50 de ani	Ampicilină sau Amoxicilină sau Cefotaxim sau Ceftriaxonă + Vancomicină** alternativă Meropenem + Vancomicină**
>50 de ani	Ampicilină sau Amoxicilină + Cefotaxim sau Ceftriaxonă + Vancomicină** alternativă Meropenem + Vancomicină**
Intervenții neurochirurgicale recente, șunturi ventriculoperitoneale prezente	Cefepim sau Ceftazidim + Vancomicină (+/- Metronidazol) alternativă Meropenem + Vancomicină
Suspiciune de meningită bacilară	Regim antibacilar (HRZE)

* apud Angelescu M. [5], Bartlet J.G. [14], Cunha B.A. [37], Hoen B. [57], Wilson J.W. [162];
** în funcție de fenotipul local de sensibilitate al Streptococcus pneumoniae.

Se folosesc *doze maxime de antibiotic* administrate pe *cale sistemică.* Administrarea intrarahidiană, permisă numai pentru unele antibiotice (penicilină, gentamicină, colistin), are o eficiență redusă, difuzarea contracurent fiind minimă. Penetrabilitatea foarte bună în LCR a noilor antibiotice face ca această cale de administrare să nu mai prezinte interes prac-

tic. Dacă se consideră totuși oportună pentru bolnav, administrarea se va face intraventricular, mai ales la copii. Vancomicina este administrată ocazional intratecal în meningitele produse de Staphylococcus aureus meticilino-rezistent sau stafilococi coagulazo-negativi, la pacienți care nu răspund satisfăcător la vancomicină i.v.

Pentru majoritatea meningitelor virale nu există tratament antiviral eficient. Acyclovirul și adeninarabinozida s-au dovedit eficiente în meningitele cu virusul Herpes simplex (HSV) și virusul varicelozosterian (VZV), dar probabil nu sunt necesare decât în cazurile complicate de meningită la gazde speciale.

Corticoterapia – nu se recomandă administrarea de rutină a dexametazonei pentru combaterea inflamației meningeale, deși poate fi utilă în managementul edemului cerebral și hipertensiunii intracraniene. Asociată antibioticului, dexametazona reduce sechelele auditive la copii cu meningite cu Haemophilus influenzae, iar, în cazul adulților diagnosticați cu meningite purulente, demonstrează efecte benefice și contribuie la reducerea mortalității. [14]. Se recomandă administrarea a 10 mg dexametazonă cu 15-20 de minute înaintea administrării antibioticului, doză ce se repetă la 6 ore timp de 4 zile; corticoterapia se întrerupe dacă meningita se dovedește a nu fi purulentă. [14]

Alte măsuri terapeutice vizează: controlul aportului de lichide (800-1 000 ml/m^2/zi, cu ajustare în cazul apariției semnelor de secreție inadecvată a ADH); combaterea hipertensiunii intracraniene și a edemului cerebral (poziție ridicată la 30° a extremității cefalice, restricție de lichide, manitol 20%, hiperventilație controlată, eventual puncții repetate cu rol evacuator); combaterea convulsiilor (diazepam, fenitoină, fenobarbital), măsuri de terapie intensivă, administrare de vitamine B1 și B6.

Direcții de cercetare

Se studiază rolul unor modulatori ai răspunsului gazdei, precum: inhibitori ai complementului C1, inhibitori ai citokinelor proinflamatorii (ex., talidomida, TGF-beta$_2$ obținută prin recombinare genetică), inhibitori ai Toll-like receptorilor sau blocanți ai afluxului de leucocite în LCR (ex., fucoidina), stimulatori ai diferențierii granulocitelor (G-CSF) administrați sistemic în scopul blocării diseminării hematogene a microbilor, inductori ai apoptozei PMN (roscovitina). [107]

Profilaxie. *Profilaxia nespecifică*: evitarea contactului cu bolnavii, limitarea deplasărilor exterioare în timpul epidemiilor, evitarea frigului, evitarea contactului cu animalele (inclusiv insectele), evitarea contactelor sexuale întâmplătoare, fără folosirea barierelor mecanice, măsuri complexe intraspitalicești pentru evitarea neuroinfecțiilor iatrogene etc.

Profilaxia specifică:

- rar se indică *imunoprofilaxia pasivă* (ser antirabic, imunoglobuline specifice anti-VZV la gazdele speciale);

- *imunoprofilaxia activă (vaccinarea):* poate fi practicată pentru profilaxia infecțiilor meningococice, pneumococice, infecțiilor cu Haemophilus influenzae, cu virusurile gripale, polio, rabic;
- *chimioprofilaxia*: este indicată pentru contacții bolnavilor diagnosticați cu meningită meningococică, meningită cu Haemophilus influenzae sau cu Mycobacterium tuberculosis.

FORME ETIO-CLINICE DE INFECȚII MENINGEALE

MENINGITE COMUNITARE

MENINGITE BACTERIENE

Etiologii bacteriene frecvente:

- ***Meningita meningococică (cerebrospinală epidemică)***

Meningita meningococică este cea mai frecventă meningită bacteriană înregistrată la copilul mare și adultul tânăr.

Etiologie. Neisseria meningitidis este un coc Gram negativ, capsulat, având un aspect reniform, dispus in diplo, cu localizare intra- și extracelulară. [Fig. 4]

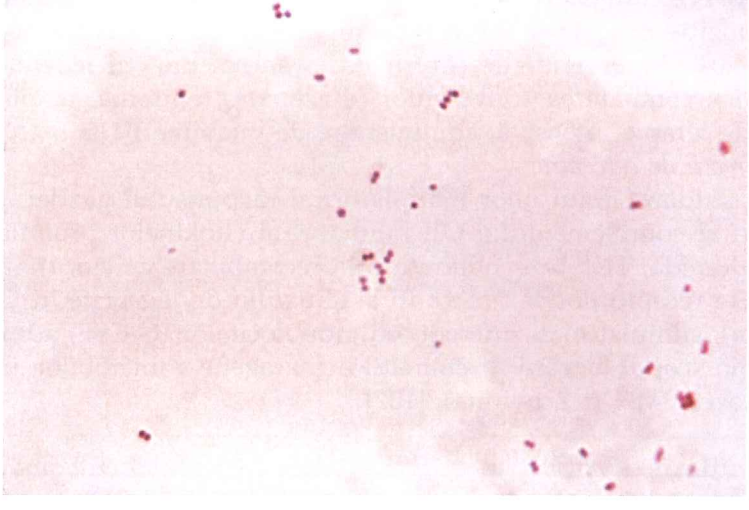


Fig. 4. Neisseria meningitidis în lichidul cefalorahidian, colorație Gram, mărire × 1 150 (sursa: CDC).

Se cultivă pe medii uzuale (geloză-sânge) sau pe mediul Mueller-Hinton, la 35-37°C, în atmosferă de 5-10% dioxid de carbon. Este sensibilă la variațiile de temperatură din mediul exterior, necesitând transport

rapid în laborator pentru incubare. [29,78]. Meningococul prezintă o serie de factori de virulență: pilii, ce permit aderarea microbului de celulele țintă ale gazdei, capsula – cu rol antifagocitar – și moleculele lipopolizaharidice ale membranei – cu rol de endotoxină. Pe baza antigenelor bacteriene sunt descrise mai multe serotipuri (A, B, C, X, Y, W135, ș.a.).

În cursul epidemiei din 1974-1975, majoritatea cazurilor au fost datorate serotipurilor B și C, în timp ce în 1987 s-a izolat serotipul A [88]; mai recent, în perioada 2007-2008, cele mai izolate serotipuri au fost B, C (majoritare), W135 și X. [114]. În perioadele interepidemice sunt izolate frecvent tulpini netipabile, în special la purtători. [88].

Tulpinile izolate recent în România se dovedesc susceptibile în peste 90% din cazuri la ceftriaxonă, ciprofloxacin, rifampicină, trimetoprim-sulfametoxazol sau cloramfenicol; testarea la penicilină a condus la rezultate discordante (probabil datorită numărului mic de tulpini testate): studiul MAR-T comunică o sensibilitate de 100%, în timp ce datele Centrului Național de Referință pentru Meningococi susțin că 58% dintre tulpini sunt susceptibile, 38,7% prezintă sensibilitate diminuată, în timp ce 3,3% sunt rezistente la penicilină. [114,118]

Epidemiologie. În România incidența variază, în perioadele epidemice fiind de 5,2/100 000 de cazuri (1970) până la 11,4/100 000 de locuitori (1987), în timp ce interepidemic se înregistrează valori de 0,9-2,3/100 000 de locuitori (echivalentul a 200-500 de cazuri/an). [104]

Omul este singura gazdă pentru meningococ. *Sursa de infecție* o reprezintă bolnavii și purtătorii nazofaringieni sănătoși (8-25% dintre subiecții sănătoși, respectiv până la 40% în țările în care boala evoluează endemic, de ex., în Africa sub-sahariană). [139]. *Transmiterea* se face aerogen, în condițiile unui contact strâns. Fragilitatea microbului în mediul extern reduce la minim riscul transmiterii prin obiecte contaminate. *Receptivitatea* este generală, dar majoritatea infecțiilor apar la copii între 6 luni și 5 ani. Persoanele cu splenectomie, ca și cele cu deficite ale componentelor terminale ale complementului au un risc crescut de infecție. Deși persoanele cu deficiențe ale fracțiunilor C5-C9 ale complementului au un risc mai mare de infecție meningococică, mortalitatea este semnificativ mai mică comparativ cu cei la care complexul de atac membranar se demonstrează că este intact (3% vs 19%). [152]. *Imunitatea* este specifică de grup, dar durata sa este necunoscută. [176]

Din punct de vedere epidemiologic, se înregistrează valuri epidemice ce survin ciclic la aproximativ 10 ani. [148]. Aglomerarea, antecedentele recente de infecție virală a căilor respiratorii superioare, suferințele cronice subiacente, fumatul și consumul de alcool constituie factori de risc pentru boala invazivă. [176]. Factorii de mediu sunt implicați în transmiterea microbiană, fiind semnalate asocieri cu umiditatea crescută, respectiv cu scăderea nivelului radiațiilor ultraviolete de tip B. [81]

Patogenie. După colonizarea inițială a nazofaringelui, se produc invadarea curentului sanguin și cantonarea meningococului la nivelul spațiului meningeal; o altă posibilitate este cea a diseminării pe calea nervilor olfactivi și a expansiunilor spațiului subarahnoidian ce însoțesc acești nervi. [138]. Formele severe de boală se pot însoți de șoc septic, datorat endotoxinei microbiene, coagulării vasculare diseminate sau sindromului Waterhouse-Friderichsen. Pentru declanșarea sepsisului este necesar ca un anumit număr de microbi să invadeze torentul circulator. [138]

Tablou clinic. Majoritatea infecțiilor meningococice este inaparentă. Manifestările clinice variază de la febră și bacteriemie trecătoare, până la boală fulminantă rapid fatală. S-au conturat patru situații clinice majore în infecția meningococică (bolnavul poate trece dintr-o formă în alta): bacteriemie fără sepsis, meningococemie fără meningită, meningită cu sau fără determinare septicemică, meningoencefalită. Atrage atenția asupra etiologiei meningococice exantemul caracteristic [Fig. 5], secundar leziunilor vasculare, cu peteșii care pot conflua, luând aspect echimotic. Uneori apar necroze, urmate de ulcerații.

Fig. 5. Exantem hemoragic într-un caz de meningită meningococică (foto colecția Clinicii de Boli Infecțioase Craiova).

S-au mai descris erupții maculopapuloase, greu de diferențiat de exantemele virale, cu durată de maxim 2 zile, însoțite de mialgii intense,

generalizate. Semnele de iritație meningeală sunt în general prezente, cu excepția vârstelor extreme. Semnele neurologice de focar și convulsiile sunt mai rare decât în meningita pneumococică sau în cea cu Haemophilus influenzae.

LCR este hipertensiv, tulbure, elementele celulare depășesc 1 000/mm^3, majoritatea fiind PMN; albuminorahia este mult crescută, iar glicorahia scăzută. În formele de infecție cu evoluție supraacută, LCR este aproape clar, conținând un număr mic de leucocite, dar numeroși germeni (cultură pură); în aceste situații, invazia masivă a spațiului subarahnoidian rămâne fără răspuns eficient din partea organismului gazdă în primele 24-48 de ore, ulterior se constată aspectul tipic de meningită purulentă.

Sunt posibile următoarele complicații: miocardită, pericardită, artrită, disfuncții de nervi cranieni.

Evoluție. Este în general bună sub tratament, chiar dacă pacientul a prezentat comă la debut. Meningita meningococică este grevată de cea mai mică mortalitate (sub 10%); conform datelor românești, mortalitatea a variat între 6-8% în perioadele epidemice de după 1970, respectiv 1,4% interepidemic [104]. Mortalitatea este mai ridicată în cazul bolii invazive. [176]. Între 11-19% dintre supraviețuitori pot prezenta tulburări neurologice diverse, hipoacuzie sau pot necesita măsuri chirurgicale (amputații de membre). [176]. Serotipul B se asociază cu cea mai crescută mortalitate, în timp ce serotipul C este asociat cu un prognostic nefavorabil pe termen lung la adolescenții supraviețuitori (deficiențe mentale și fizice, scăderea capacității intelectuale evidentă în procesul de învățare, scădere generală a calității vieții). [26]

Tratament. Tratamentul *etiologic* de primă-intenție se face cu ceftriaxonă, 2-4 g/zi (75-100 mg/kg corp/zi), timp de 7 zile. [49]. Deși au fost semnalate tulpini cu sensibilitate diminuată la penicilină, prin producerea de betalactamaze sau alterarea PBP (penicillin-binding protein) membranare, nu au fost semnalate eșecuri ale terapiei cu acest antibiotic. [72,118,160]. Ca măsură de prudență se recomandă creșterea dozelor de penicilină (12-15 MU la adult). La pacienții alergici la betalactamine se recurge la cloramfenicol. [49]

Profilaxie. Contacții cazurilor de meningită meningococică primesc chimioprofilaxie cu ciprofloxacin, 500 mg doză unică (adulți), sau ceftriaxonă (125 mg doză unică la copilul sub 15 ani, respectiv 250 mg doză unică peste 15 ani), sau rifampicină (10 mg/kg corp/zi, în două prize, timp de două zile la copilul sub o lună, 20 mg/kg corp/zi la copii de peste o lună, respectiv 600 mg/zi, în două prize, timp de două zile la adult), sau spiramicină (500 mg × 4/zi, 5 zile, respectiv 10 mg/kg corp × 4/zi, 5 zile la copii). [49]

Imunizarea activă se poate face cu un produs vaccinal care determină apariția de anticorpi contra serotipurilor A, C, Y și W135 și sero-

grupului B. CDC recomandă vaccinarea de rutină a copiilor cu vârste cuprinse între 11 și 18 ani și, respectiv, a subiecților între 2 și 55 de ani la risc pentru boala invazivă. [117]. Imunitatea postvaccinală are o durată limitată: la copii sub 5 ani titrul anticorpilor protectori scade semnificativ după 3 ani de la primovaccinare, în timp ce la adulți se mai înregistrează prezența acestora după 10 ani. [176]

- *Meningita cu Streptococcus pneumoniae*

Meningita pneumococică este cea mai frecventă infecție meningeală la adult, rspectiv a doua cauză de inflamație meningeală la copil.

Etiologie. Streptococcus pneumoniae este un coc Gram pozitiv, lanceolat, încapsulat, dispus in diplo, ce determină o hemoliză de tip alfa pe mediul geloză-sânge. [Fig. 6]

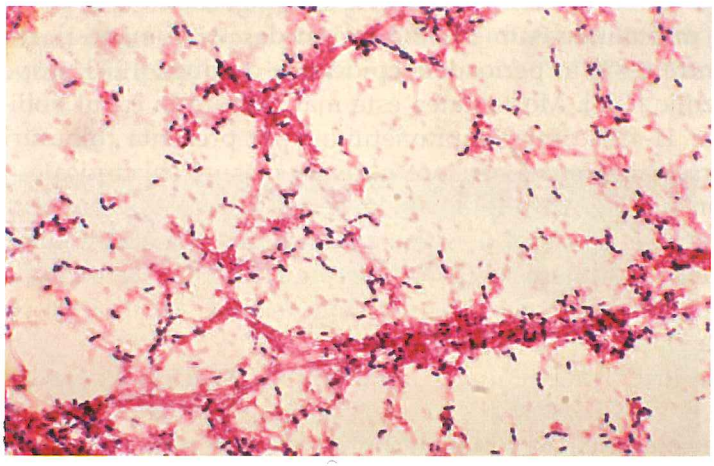


Fig. 6. Streptococcus pneumoniae izolat în hemocultură, colorație Gram (sursa: CDC).

Epidemiologie. Pneumococul este un patogen strict uman. Incidența anuală medie este de 1,3 cazuri/100 000 de locuitori, relativ constantă în timp. [148]. *Sursele de infecție* sunt reprezentate de bolnavi și de purtătorii aparent sănătoși, mai frecvent întâlniți în rândul copiilor (40-60%). Portajul maxim este în lunile reci ale anului. Se consideră că apariția infecției este asociată cu dobândirea unei tulpini noi, mai curând decât cu o tulpină purtată ani de zile. *Transmiterea* se face aerogen. *Receptivitatea* este generală, dar sunt mai expuși bolnavii cu asplenie (anatomică sau funcțională), defecte structurale cu scurgeri de LCR, fistule otice, otite, sinuzite, șunturi ventriculoperitoneale, diverse deficite de anticorpi (IgG2a) sau complement (fracțiunile C5-C9), persoanele vârstnice sau consumatorii cronici de etanol. [Fig. 7]. [172]. În 70% din cazurile de meningită

pneumococică înregistrate la adult s-a demonstrat existența unei condiții favorizante subiacente (ex., alcoolism). [152]

Fig. 7. Meningită purulentă pneumococică la un pacient alcoolic, aspect necropsic (sursa: CDC).

Patogenie. Proprietățile patogene sunt legate de capsula polizaharidică (care îi asigură protecție față de fagocitoză), de producția unor enzime (neuraminidază și protează), care îi permit creșterea în mucus și, respectiv, inactivează IgA, de producția unor toxine care inhibă direct fagocitoza (pneumolizina O). [107]. Microbul stimulează producerea abundentă de fibrină la nivelul spațiului meningeal, cu producerea secundară de cloazonări și obstrucții ale orificiilor de la acest nivel. Se mai notează capacitatea acestuia de a persista în unele focare septice extrameningeale (otice, sinusale), fenomen ce stă la baza recidivelor inflamației meningeale, caracteristică acestui germen.

Tablou clinic. Manifestările clinice, în forma comună, sunt similare altor meningite bacteriene. Bolnavii pot însă prezenta *forme hipertoxice*, cu evoluție rapidă (24-48 de ore) spre deces, cu un LCR sărac în elemente celulare, dar foarte bogat în pneumococi („cultură pură"), și *forme recidivante* (chiar cu zeci de episoade), datorate persistenței microbului în focare din vecinătatea meningelui.

Microorganismul poate fi vizualizat și cultivat din LCR, spută, secreție otică, sânge sau pot fi evidențiate antigenele capsulare în LCR. [Fig. 8]

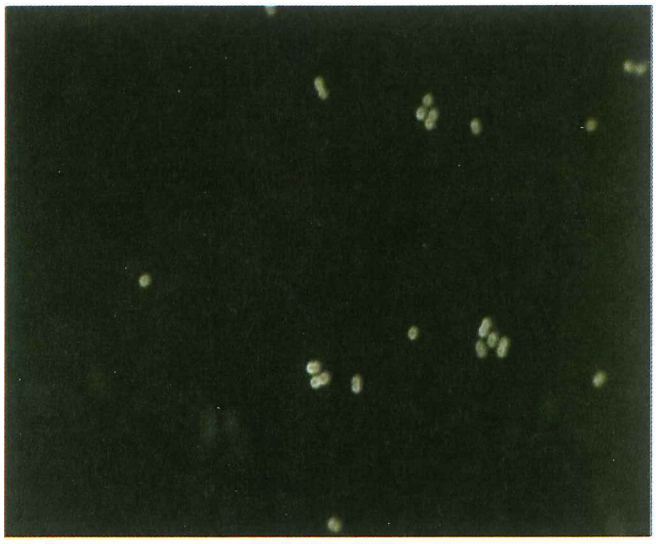


Fig. 8. Streptococcus pneumoniae în LCR, evidențiere cu anticorpi fluorescenți (sursa: CDC).

Evoluție. Mortalitatea continuă să fie ridicată (7,5-40%, mai mare în cazul tulpinilor cu sensibilitate diminuată la penicilină; 52% pentru grupa de vârstă 0-1 an) [126,140,148,152,172], problemele de tratament fiind complicate de creșterea continuă a tulpinilor rezistente la penicilină, mai ales în rândul copiilor (>30%).

Tratament. În meningita pneumococică, alegerea antibioticului se adaptează la sensibilitatea acestuia la penicilină G, care este variabilă de la zonă la zonă. În conformitate cu studiul MAR-T, peste 50% din tulpinile analizate au avut sensibilitate diminuată sau au fost înalt rezistente la penicilină [118], ceea ce exclude acest antibiotic ca primă opțiune empirică. Niveluri înalte de rezistență au fost decelate și pentru trimetoprim-sulfametoxazol, respectiv cloramfenicol. [7,118]

În prezent, se recomandă administrarea inițială de cefotaxim (2 g la 8 h, 100-150 mg/kg corp/zi) sau ceftriaxonă (2-4 g/zi, 75-100 mg/kg corp/zi, în două doze), intravenos; în funcție de fenotipul local de sensibilitate al Streptococcus pneumoniae, se poate adăuga vancomicină (500-750 mg × 4/zi i.v., 25 mg inițial, apoi 22,5 mg/kg corp × 2/zi). [49]. Durata tratamentului în formele necomplicate, cu LCR steril după 24 de ore, este de 10-14 zile.

Profilaxie. Nu sunt necesare măsuri de prevenire a apariției cazurilor secundare (chimioprofilaxia contacților).

Se comercializează vaccinuri conținând antigene polizaharidice capsulare. Vaccinarea este indicată, după vârsta de 2 ani, copiilor cu sicklemie, asplenie, sindrom nefrotic sau insuficiență renală, imunosupresie de diverse cauze, inclusiv infecție cu HIV, dar și adulților cu risc crescut.

Administrarea de imunoglobuline i.v. (400 mg/kg, la 28 de zile) a fost recomandată copiilor cu imunodeficiențe severe pentru prevenirea infecțiilor pneumococice severe.

Se află în studiu imunoglobulinele specifice (hiperimune).

• ***Meningita cu Haemophilus influenzae***

Etiologie. Haemophilus influenzae este un cocobacil Gram negativ, aerob și numai facultativ anaerob, imobil. Poate fi cultivat pe medii îmbogățite cu sânge, necesitând co-cultivare cu Staphylococcus aureus (fenomenul de satelitism). Pe baza antigenului capsular sunt descrise 6 serotipuri (a-f), dintre care serotipul b (Hib) este cel mai important pentru patologia umană; alte tulpini nu prezintă capsulă, fiind netipabili.

Epidemiologie. Incidența suferinței a scăzut foarte mult în țările în care se practică vaccinarea specifică (aproximativ 0,4 cazuri/100 000 de locuitori). [148]. În România, incidența infecțiilor meningeale cu Hib la copiii cu vârsta sub 5 ani (7,6 cazuri/100 000 de locuitori/an) este similară cu cea înregistrată în alte zone geografice sud- și est-europene în care nu se practică vaccinarea. [94]. Omul este singura *gazdă* a microbului, sursa de infecție fiind constituită din bolnavi (în mare majoritate cu patologie respiratorie) sau din purtătorii sănătoși. *Transmiterea interumană* se realizează pe cale respiratorie. *Receptivitatea* este mare mai ales la populația pediatrică cu vârste între 1 și 3 ani (sugarul pare a fi protejat de anticorpi transmiși transplacentar de la mamă). Au un risc crescut de infecție sistemică copiii cu greutate mică la naștere, cei cu asplenie (anatomică sau funcțională) sau copiii supuși chimioterapiei antitumorale. La vârsta de 5 ani, titrul anticorpilor protectori este similar adultului. Meningita este în cea mai mare parte produsă de Hib și apare, de obicei, în lunile de iarnă. La adult meningita apare rar, la cei cu antecedente de traumatism cranian, neurochirurgicale, sinuzite paranazale, otite. *Imunitatea* este legată de prezența anticorpilor bactericizi și/sau anticapsulari transferați transplacentar, dobândiți după infecția naturală sau după imunizarea artificială activă. Izbucniri epidemice de infecții cu Haemophilus influenzae au fost raportate în unitățile de pediatrie.

Patogenie. După colonizarea nazofaringelui se produc depășirea barierei mucoase, diseminare hematogenă și însămânțare la nivel meningeal; invazia spațiului subarahnoidian poate fi realizată și prin contiguitate de la un focar otic.

Tablou clinic. În formele comune, semnele clinice de meningită urmează unei infecții de căi respiratorii. Există și forme fulminante, cu instalarea rapidă (ore) a comei, urmată de stop respirator. În 20% din cazuri, este prezent șocul, asociat sau nu cu coagulopatie acută.

Evoluție. Mortalitatea atinge 10-15% [33,140]; până la jumătate dintre supraviețuitori poate prezenta sechele neurologice de diverse grade.

Prima opțiune de *tratament etiologic* este ceftriaxona (75-100 mg/kg/zi, în 2 subdoze la 12 ore; adult 2 g × 2/zi) sau cefotaxim (copil: 200 mg/kg/zi, în 6 subdoze; adult: 2 g tot la 4-6 ore). [37, 49]. Cefalosporinele de generația a III-a sunt active în 97,25% din cazuri. [120]. Un alt antibiotic activ la nivel meningeal este ciprofloxacin, care este eficient în 98,2% din situațiile clinice; în schimb ampicilina nu mai este eficientă decât în cca 50% din cazuri. Asocierea inhibitorului de betalactamază restabilește activitatea aminopenicilinelor asupra Haemophilus influenzae. [120]. Asocierea dexametazonei (0,6 mg/kg/zi, în 4 subdoze, 4 zile) reduce incidența sechelelor neurologice la copilul cu vârsta peste 2 luni. Durata tratamentului în formele necomplicate, cu LCR steril după 24 de ore, este de 7-10 zile.

În scop *profilactic*, rifampicina (10-20 mg/kg/zi, maxim 600 mg/zi) se administrează 4 zile la contacții apropiați cazului (în familie, la toți membrii, cu excepția gravidelor). [49]. Vaccinul anti-Haemophilus conține extract capsular Hib conjugat cu o altă proteină imunogenă și este destinat mai ales grupelor cu risc crescut de infecție (copii cu sicklemie, asplenie, infecție cu HIV, deficit de IgG2, bolnavi supuși chimioterapiei).

- ***Meningita tuberculoasă***

Etiologie. Mycobacterium tuberculosis este un bacil cu creștere lentă, nesporulat, imobil, acido-alcoolo-rezistent datorită conținutului lipidic bogat din peretele celular. [Fig. 9]. Principalele componente ale peretelui celular sunt acizii micolici, unii dintre ei fiind factori de virulență.

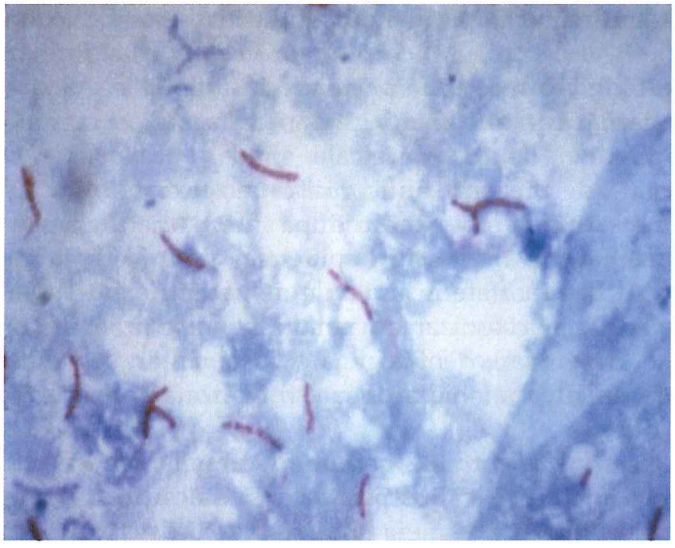


Fig. 9. Mycobacterium tuberculosis, colorație Ziehl-Neelsen, mărire × 1 000 (sursa: CDC).

M. tuberculosis dispune de factori de intensificare a răspunsului imun celular, de inhibiție a migrării PMN și activării macrofagelor. Mycobacteria poate fi cultivată pe mediul special Löwenstein, culturile fiind evidențiabile vizual după 3-4 săptămâni. [Fig. 10]

Fig. 10. Colonii de Mycobacterium tuberculosis (sursa: CDC).

Epidemiologie. La nivel european, România are un nivel înalt al prevalenței tuberculozei (68,5 cazuri/100 000 de locuitori la sfârșitul anului 2016. [174]. În țara noastră cele mai multe cazuri pediatrice de meningită tuberculoasă se înregistrează la grupa de vârstă 1-4 ani. [173]. Incidența meningitei tuberculoase este în strânsă legătură cu incidența generală a infecției bacilare într-un anumit teritoriu; se estimează că aproximativ 10% din pacienții diagnosticați cu tuberculoză vor dezvolta suferință neurologică. [110]

La adult, în 50% din cazuri infecția tuberculoasă este asociată cu diverse condiții imunodeprimante: alcoolism, diabet zaharat, chimioterapie, malnutriție, sarcină, sarcoidoză, boală Hodgkin, infecție cu HIV ș.a. În cazul copiilor, în peste 78% din cazuri aceștia provin din familii cu un status socio-economic scăzut, iar în peste 22% din situații există un contact intrafamilial cu o persoană bolnavă. [31]

Patogenie. Mycobacterium tuberculosis este cea mai comună cauză de meningită cronică. Meningita apare de cele mai multe ori datorită diseminării hematogene în cadrul unei tuberculoze miliare sau secundare efracției unui granulom tuberculos din vecinătatea spațiului subarahno-

idian. La nivel meningeal, bacilul Koch determină o puternică reacție inflamatorie granulomatoasă, caracterizată prin formarea de plăci de fibrină dispuse în special la baza creierului, dar și la nivelul convexității encefalului, cu blocarea circulației LCR și interesarea nervilor cranieni. [Fig. 11 și Fig. 12]

Fig. 11. Meningită TB, aspect necropsic; se remarcă prezența granuloamelor ulcerate la nivelul convexității creierului, aspectul gelatinos al suprafeței encefalului (datorită proteinorahiei crescute) și dilatația vaselor de sânge (foto colecția Clinicii de Boli Infecțioase Craiova).

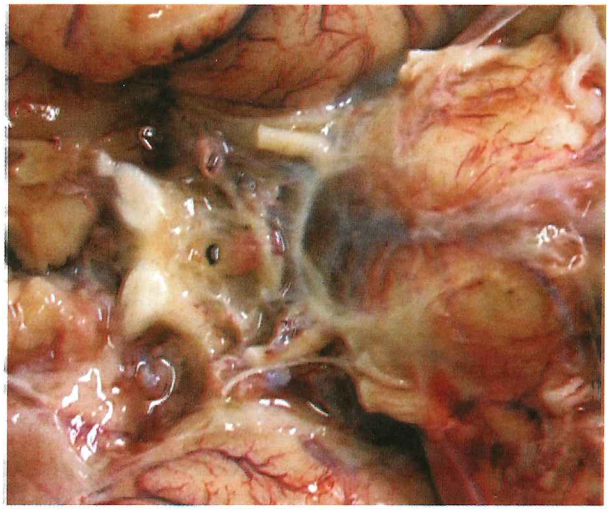


Fig. 12. Meningită TB, aspect necropsic; se remarcă exsudatul de fibrină de la baza encefalului (foto colecția Clinicii de Boli Infecțioase Craiova).

Tablou clinic. Manifestările sunt nespecifice. Debutul este mai frecvent subacut (săptămâni). Prodromul este marcat de indispoziție, cefalee intermitentă, subfebrilități. În evoluție, cefaleea devine permanentă, apar vărsături, stare confuzională, semne de iritație meningeală intens exprimate (redoare de ceafă „de lemn"), semne neurologice de focar. Febra poate lipsi. Diagnosticul clinic nu poate confirma sau exclude cu certitudine meningita tuberculoasă. Triada clasică: febră – cefalee – semne de iritație meningeală, poate să nu fie prezentă la toți pacienții; astfel, febra este decelată la 60-95% dintre adulți vs 67% la copii, cefaleea este prezentă la 50-80% dintre adulți vs 25% la copii, iar semnele de iritație meningeală apar în 50-80% din cazurile adulte vs 98% la copii. [110]. Alterarea statusului mental este mai frecventă la copii, iar la vârstnici se pot observa convulsii, în timp ce semnele de iritație meningeală pot să lipsească. [110]. La copii, următoarele elemente atrag atenția asupra tuberculozei meningeale: prezența simptomatologiei de >6 zile, atrofia optică, deficite focale sau mișcări anormale ale corpului, respectiv mai puțin de 50% neutrofile în LCR; sensibilitatea este de 98%, respectiv specificitatea este de 44%, dacă se identifică unul dintre elementele enumerate anterior, în schimb, sensibilitatea scade la 55%, dar specificitatea crește la 98%, dacă se asociază trei sau mai multe elemente. [110]. Un studiu românesc reține pentru analiză patru elemente: prezența simptomatologiei de peste 7 zile, alterarea stării generale, raport glicorahie/glicemie <0,5 și proteinorahie >200 mg/dl, probabilitatea diagnosticului de meningită tuberculoasă fiind de 99% dacă se asociază toți cei patru factori. [105]. La copii internarea în spital survine de regulă cu întârziere în peste 55% din cazuri, ceea ce face ca peste 39% dintre aceștia să fie în comă în momentul prezentării la medic. [31]

LCR prezintă unele caractere care, deși nu sunt patognomonice, pot fi orientative: celularitate moderată (câteva zeci sau sute de elemente/mm^3) cu predominanța limfocitelor mici (de regulă peste 90%), dar și cu prezența de polimorfonucleare, albuminorahie peste 200 mg/dl, clororurorahie și glicorahie scăzute.

Diagnostic etiologic. Poate fi confirmat prin: evidențierea microscopică pe frotiul colorat Ziehl-Neelsen sau auramină-rodamină (posibilă în <25% din cazuri) [151], cultivarea Mycobacterium tuberculosis din LCR (rezultate în 2-8 săptămâni; 20% din pacienți au rezultate persistent negative) [151] sau din lichidul gastric (la copiii mici), depistarea unor antigene ale mycobacteriei în LCR (prin fluorescență sau ELISA, sensibilitate 52-93%/specificitate 58-99%) sau anticorpi sintetizați local (metodă rapidă, dar care nu diferențiază între infecția acută, respectiv cea din trecut) ca răspuns la infecția bacilară, ori decelarea ADN-ului germenului prin tehnici PCR (cele mai noi tehnici demonstrează sensibilități de 58-94% și specificități de până la 99%). [110,151]. Variante modificate ale metodei,

utilizând primeri ai proteinei *b* direcționați contra bacilului Koch (bK), demonstrează sensibilități de 90% și specificități de 100%. [134]. Testele genotipice pot fi utilizate și pentru identificarea rapidă a tulpinilor multidrog-rezistente, mutațiile genelor katG, inhA și rpoB fiind asociate cu rezistența la hidrazidă și rifampicină, sensibilitatea și specificitatea testului depășind 90%. [60,80]. În LCR se poate determina prezența acidului tuberculostearic, un component al peretelui celular, metoda având o sensibilitate de 95-100%, respectiv o specificitate de 91-99%; metoda este scumpă și necesită personal specializat pentru diagnostic. [110]

IDR la PPD poate fi pozitivă, ajutând clinicianul în procesul diagnostic al cazurilor pediatrice.

Determinarea interferonului gama eliberat de către limfocitele sensibilizate (IGRA – interferon gamma release assay) nu poate diferenția între infecția acută, respectiv cea latentă, dar, în context clinic, poate fi de utilitate pentru medic. Se poate efectua în plasmă sau LCR, în acest ultim caz fiind mai specifică pentru diagnosticul de meningită tuberculoasă. [73,93].

Radiografia pulmonară poate demonstra semne de tuberculoză trecută sau actuală. Tomografia cerebrală sau rezonanța magnetică pot releva tuberculoame [Fig. 13], semne indirecte ca hidrocefalie sau chiar infarcte cerebrale.

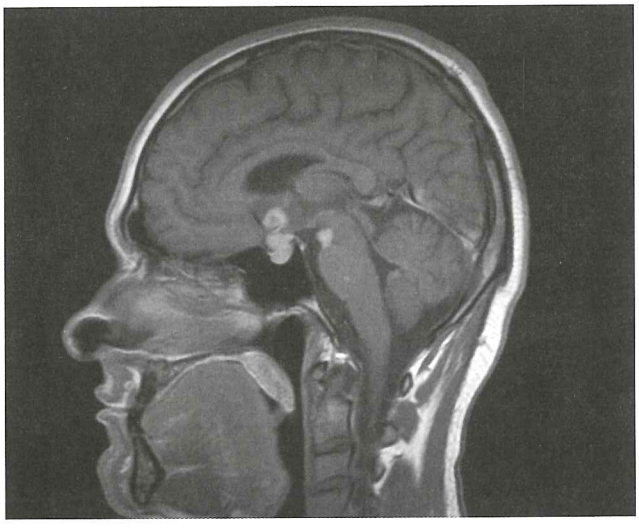


Fig. 13. Pacient diagnosticat cu meningită TB (antecedente familiale recente, lipsa chimioprofilaxiei, clinică, aspect sugestiv al LCR, Quantiferon TB + în plasmă, bK+ în LCR); după introducerea TSS și a unei perioade inițiale de remisiune a sindromului meningeal se constată reapariția simptomatologiei sugestive pentru inflamația spațiului subarahnoidian; imaginea RMN decelează dezvoltarea unui tuberculom suprahipofizar – evoluție paradoxală sub tratament (foto colecția Clinicii de Boli Infecțioase Craiova).

Evoluție. Are un caracter cronic, de luni de zile. Se descriu următoarele stadii clinice de gravitate: *I* – bolnav rațional, fără semne de focar sau hidrocefalie; *II* – confuz, deficite neurologice de focar; *III* – stuporos, paraplegic sau hemiplegic.

Prognostic. Este în general bun sub tratament specific cu 4 antituberculoase majore, timp de 6-12 luni. Factori de prognostic nefavorabil sunt depistarea tardivă a suferinței, coma și semnele de focar. Hidrocefalia apare frecvent ca o complicație la pacienții pediatrici (29 până la 90% din cazuri). [31,71]. Mortalitatea este mare la vârste extreme (20% sub vârsta de 5 ani, 60% după 50 de ani), în cazurile cu boală mai veche de 2 ani (80%) și în cazurile cu grad III de severitate. [110]. Coinfecția HIV-TB determină o rată mai mare a complicațiilor, respectiv a mortalității. Tulpinile MDR se asociază cu o mortalitate crescută: 57% la gazdele imunocompetente, respectiv până la 90% la pacenții infectați cu HIV. [110]

Tratament. Tratamentul *etiologic* se bazează pe asocieri de tuberculostatice (hidrazidă – 5-10 mg/kg corp/zi, maxim 300 mg/zi; rifampicină – 10 mg/kg corp/zi, maxim 600 mg/zi; etambutol – 15-25 mg/kg corp/zi, maxim 2 500 mg/zi, și pirazinamidă – 25-30 mg/kg corp/zi, maxim 2 000 mg/zi); deși se pot utiliza și 3 tuberculostatice, se preferă regimul cu 4 substanțe active [37,49]. Se recomandă un regim inițial de patru produse, cu o durată de două luni, urmat de un regim de consolidare de 7-10 luni cu hidrazidă și rifampicină, în cazurile chimiosensibile. [37,49,110]. În cazul meningitelor bacilare depistate la copii, se recomandă 12 luni de tratament. [49]. Cazurile MDR trebuie tratate în centre specializate, apelându-se la medicația antibacilară „de rezervă": fluorochinolone sistemice (în special moxifloxacin și levofloxacin, cu rezultate mai bune comparativ cu ciprofloxacin), etionamidă și cicloserină, toate având o bună penetranță la nivelul LCR. [110]. Sub tratament antibacilar pot să se dezvolte tuberculoame intracraniene (evoluție paradoxală a neurotuberculozei). [2,84,113]. Datorită gravității suferinței și dificultăților de diagnostic se poate introduce tratamentul antibacilar în mod empiric. [20]. Dexametazona adăugată în prima lună de tratament scade numărul complicațiilor pediatrice și crește rata de supraviețuire. [49]. Pentru prevenirea complicațiilor neurologice ale regimului antibacilar se recomandă administrarea concomitentă de piridoxină.

Profilaxie. Metodele cele mai eficiente de prevenire a tuberculozei sunt: tratament adecvat al bolii pulmonare active instituit rapid, pentru a preveni transmiterea în continuare și tratamentul infecției latente pentru a preveni reactivarea. Contacții cazurilor de tuberculoză pulmonară vor fi examinați clinic și radiografic și vor primi chimioprofilaxie cu hidrazidă.

Particularitățile meningitei tuberculoase la pacienții infectați cu HIV

Epidemiologie. Meningita tuberculoasă, alături de cea criptococozică, este frecventă la pacienții infectați cu HIV, cel puțin în ariile de înaltă

prevalență a HIV și tuberculozei (TB). [65]. Incidența acesteia, înainte de epoca triterapiei HAART, se situa la aproximativ 10% [18,171]; în prezent se întâlnește în 0,5-1% din cazuri. [16]. Riscul de reactivare a unei infecții tuberculoase latente crește de aproximativ 100 de ori prin coexistența retrolentivirozei. [16]. Comparativ cu cei seronegativi, frecvența determinărilor meningeale este de aproape 2-5 ori mai mare. [12, 87]. Antecedentele de infecție TB cresc riscul de apariție a tulpinilor bacilare multidrog-rezistente (MDR) [150], aceste cazuri fiind consecința aderenței scăzute la tratament sau a dozelor inadecvate. [170]. Din totalul cazurilor de sindrom de reconstrucție imună (IRIS), 19% se datorează reactivărilor bacilare. [35]

Patogenie. La pacienții seropozitivi tuberculoza meningeală poate să apară la orice valori ale limfocitelor CD4, dar este mai frecventă în stadiul tardiv al infecției retrovirale (CD4 <100-150/mm^3). [16,150,170,171]. Inflamația (caracterizată de reacția febrilă, leucocitoză, numărul de elemente din LCR și valoarea proteinorahiei) este mult diminuată la pacienții HIV infectați în stadiul de SIDA, comparativ cu cei seronegativi. [18,51,59]

Tablou clinic. În stadiile avansate ale infecției cu HIV febra poate fi absentă, iar sindromul meningeal mult diminuat sau absent.

Examinarea LCR evidențiază un lichid clar, hipertensiv, cu elemente celulare de ordinul sutelor (clasic) până la 2 000 de elemente [16], cu preponderența mononuclearelor sau chiar a neutrofilelor [150], proteinorahie crescută (>500 mg/dl), glicorahie mult scăzută. Explorarea poate fi necaracteristică (LCR normal) în 16% din cazuri [171], mai ales în stadiile de imunodepresie profundă.

Microbiologic se încearcă izolarea bK prin examen al sputei (depistează <50% din cazuri) [116] și LCR, prin metode clasice (microscopie, cultură) sau moderne (detectarea acizilor nucleici). Deoarece metoda PCR este scumpă, iar diagnosticul de meningită tuberculoasă constituie o urgență, pentru regiunile în curs de dezvoltare a fost realizat un test rapid, bazat pe detectarea unor antigene specifice (ex., lipoarabinomanan) în LCR (sensibilitate 64%/specificitate 69%) [115] sau urină. IDR la PPD poate fi pozitivă în 20-30% din cazuri [16,171], importanța explorării scăzând pe măsură ce gradul de imunodepresie crește. Cultivarea pe medii lichide ce semnalează consumul de oxigen secundar dezvoltării mycobacteriilor (mycobacteria growth indicator tube – MGIT) este promițătoare (sensibilitate foarte bună, inclusiv la cei cu spute negative și timp înjumătățit de furnizare a rezultatelor – 1-2 săptămâni, comparativ cu metoda clasică). [38,116]

Radiografia pulmonară poate fi semnificativă în jumătate din cazuri [16]; explorarea imagistică cerebrală poate evidenția anormalități în aproximativ 70% din cazuri [171], notându-se accentuarea semnalului meningeal mai ales la baza craniului, hidrocefalie, leziuni cu efect de masă (tuberculoame). [18]

Anemia (hemoglobină <8 g/dl) se întâlnește frecvent la copiii seropozitivi dia-gnosticați cu meningită bacilară. [76]

Evoluție. Deși răspunsul inițial este bun, se notează tendința crescută la recăderi [170]; sechele neurologice se întâlnesc în aproape 8% din cazuri. [12]

Tuberculoza meningeală este grevată de o mortalitate mare (80% în perioada pre-HART, 20% în prezent), în special în cazurile cu diagnostic tardiv, infecție tuberculoasă severă (>gradul 3), natremie scăzută și număr scăzut de celule în LCR. [12,87,150,171]

Tratament. În România, pentru tratamentul meningitei tuberculoase la pacienții seropozitivi se utilizează regimuri antibacilare cu 4 droguri (hidrazidă + rifampicină + pirazinamidă + etambutol) pentru minim 2 luni, urmate de administrarea a două droguri încă 4 luni (hidrazidă + rifampicină); alte recomandări susțin o durată totală de tratament de 9-12 luni. [16]

Profilaxie. Chimioprofilaxia cu hidrazidă, 6-12 luni, se poate indica la pacienții seropozitivi cu risc crescut de a face boala, care au venit în contact cu un bolnav diagnosticat cu TB, sau la cei cu IDR la PPD >5 mm. Prelungirea chimioprofilaxiei până la 3 ani poate fi luată în considerare [38], având în vedere prevalența crescută a infecției bacilare în România. Vaccinarea BCG nu este indicată pacienților seropozitivi.

Probleme speciale:

1. spre deosebire de restul determinărilor cauzate de Mycobacterium tuberculosis, se inițiază terapia antibacilară, urmată la 6-8 săptămâni de la instituirea terapiei antiretrovirale (TARV), inclusiv la pacienții cu nivel al limfocitelor CD4 <50 celule/mm^3, datorită riscului de apariție a IRIS și a evoluției nefavorabile ulterioare; [38]

2. numărul mare de pastile utilizate pentru tratamentul celor două infecții are impact negativ asupra aderenței la tratament;

3. datorită interacțiunilor dintre rifampicină și IP, de obicei se produce înlocuirea celor din urmă cu efavirenz, raltegravir (cu dublarea dozei) sau enfuvirtid; alternativ se poate opta pentru un regim antibacilar fără rifampicină (două luni hidrazidă + etambutol + pirazinamidă + streptomicină, apoi zece luni hidrazidă + etambutol). [170]

4. tratamentul cazurilor multidrog-rezistente (MDR) trebuie rezervat centrelor de specialitate.

MENINGITE BACTERIENE CU FRECVENȚĂ LIMITATĂ

- ***Meningita stafilococică***

Etiologie. Stafilococii sunt coci Gram pozitivi, ce apar grupați la microscop, aerobi și facultativ anaerobi. Sensibilitatea la antibiotice este variabilă, fiind obligatorie efectuarea antibiogramei. Un studiu românesc

multicentric a relevat următoarele date: sensibilitate la rifampicină 51,1-97,4%, la ciprofloxacin 59,6-89,5%, la clindamicină 61,1-97,6% și la trimetoprim-sulfametoxazol 60-98,6%; vancomicina și linezolidul sunt active în majoritatea cazurilor, fiind însă considerate antibiotice de rezervă. Procentul tulpinilor sensibile la penicilină este redus (maxim 7%). [118,119]

Patogenie. Determinarea meningeală stafilococică nu este frecventă, acest tip de meningită apărând de regulă ca o formă secundară în cursul septicemiilor stafilococice (cazurile cu diseminare septică hematogenă fiind frecvent înregistrate în situația infecțiilor comunitare) [61], ca o complicație septică a unor focare de vecinătate (otice, mastoidiene, sinusale), prin ruperea unor abcese cerebrale și însămânțarea LCR, în cursul unor tromboze ale sinusurilor cerebrale (în particular tromboza de sinus cavernos), endocardite (în special cele cu poartă de intrare cutanată, cu menționarea specială a consumatorilor de droguri administrabile intravenos), după intervenții neurochirurgicale sau traumatisme ce produc breșe la nivelul extremității cefalice, la pacienții cu șunturi ventriculoperitoneale, dar și la o serie de gazde speciale.

Tablou clinic. Este cel al unei meningite bacteriene purulente, sindromul meningeal fiind bine exprimat. Curba termică înregistrează frecvent oscilații neregulate de tip hectic. În LCR poate fi izolat stafilococul cauzal; hemoculturile sau culturile din alte produse patologice pot ajuta la stabilirea etiologiei.

Evoluție. Evoluția acestei meningite este de regulă severă, mai ales pentru cazurile cu diseminare hematogenă a stafilococului achiziționat comunitar [3], mortalitatea fiind mai ridicată în cazurile ce asociază și endocardită. [61]

Tratament. Tratamentul *etiologic* se bazează pe următoarele antibiotice: oxacilină, 6-8 g/zi – 200 mg/kg corp/zi (sau nafcilină) + rifampicină, 600 mg, 15-20 mg/kg corp/zi, cefotaxim 12 g/zi, ceftizoxim 12 g/zi sau meropenem 6 g/zi, în cazul stafilococilor meticilino-sensibili, sau vancomicină + rifampicină, în cazul celor meticilino-rezistenți. [37,49,140]. Linezolidul, 1 200 mg/zi i.v., poate înlocui vancomicina. [37]. Se poate adăuga trimetoprim-sulfametoxazol, în special pentru cazurile severe, dobândite în comunitate. [3]. Durata tratamentului este de 3 săptămâni.

- ***Meningita cu Listeria monocytogenes***

Etiologie. Listeria monocytogenes este un bacil Gram pozitiv, facultativ anaerob, nesporulat, care se dezvoltă pe geloză-sânge și produce betahemoliză incompletă. Crește în condiții acide, hipersaline și la temperaturi extrem de variate (inclusiv cea a frigiderelor casnice).

Epidemiologie. Sursa de infecție este alimentară, în majoritatea cazurilor, alimentele mai frecvent implicate fiind: vegetalele crude, laptele nefiert, brânza moale, carnea de pui sau vită, proaspătă, refrigerată sau

congelată. În unele țări, Listeria monocytogenes este a treia cauză majoră de meningită, global [4] sau la nou-născut (excepție Franța, unde este rară la copii sub 1 an) [36], a doua la adultul peste 60 de ani și este comună la pacienții cu imunodepresie (limfoame, recipienți de transplant, corticoterapie prelungită, SIDA). Infecțiile evoluează sporadic sau epidemic. La nou-născut, sursa este o infecție subclinică a tractului genital matern, care se transmite în timpul nașterii, dar se poate transmite și transplacentar. Transmiterea de la persoană la persoană nu a fost dovedită.

Patogenie. La gazdele imunocompetente poate produce o suferință gastrointestinală autolimitată; în condiții speciale mucoasa intestinală poate fi penetrată direct, la nivelul enterocitelor, sau indirect la nivelul plăcilor Peyer. [131]. Diseminarea hematogenă poate produce determinări nervoase (meningită, meningoencefalită, rombencefalită).

Tablou clinic. Incubația medie (în cazul transmiterii digestive) este de cca 30 de zile. Debutul obișnuit este acut, dar poate fi și subacut și poate mima meningita tuberculoasă. La aproximativ 20% din adulți redoarea de ceafă lipsește. Ataxia, tremorul, miocloniile și convulsiile sunt mai frecvente decât în alte etiologii bacteriene. Hemoculturile sunt pozitive într-un procent ridicat (75%). În LCR glicorahia este normală la mai mult de jumătate din cazuri; pe frotiu predominanța mononuclearelor apare la 1/3 din pacienți; frotiurile colorate Gram sunt în majoritate negative.

Evoluție. Mortalitatea este mare (17-50%), la fel și procentul de complicații (16%); rata de mortalitate depinde de boala subiacentă. [4,28,165]

Tratament. Meningita cu Listeria monocytogenes beneficiază de tratament cu ampicilină (la adult 2 g × 4/zi, 200 mg/kg/zi la copil) ± gentamicină. Se consideră că aminoglicozidul trebuie evitat, deoarece se asociază cu un prognostic nefavorabil. Alternative la persoanele alergice la betalactamine sunt: cotrimoxazol (TMP 20 mg/kg/zi) sau meropenem. [49]. Durata tratamentului este de 2-3 săptămâni (3-6 săptămâni la imunodeprimați).

Profilaxie. Tratamentul infecției gravidei previne transmiterea verticală. Pregătirea corectă a alimentelor de proveniență animală, evitarea consumului de lapte nefiert, brânzeturi moi, carne crudă, vegetale crude nespălate.

- ***Meningita cu Leptospira spp.***

Determinarea meningeală în leptospiroză apare în cursul fazei imune a bolii, după „intervalul liber" (de vindecare aparentă – cu excepția formei ictero-hemoragice) de 1-5 zile; febra reapare, se instalează sindromul meningeal și se înregistrează dureri puternice (cefalee, lombalgii, mialgii). LCR-ul are aspect clar, este hipertensiv, cu elemente celulare de

ordinul sutelor, inițial cu predominanța PMN, ulterior cu limfocite; biochimic proteinorahia este moderat crescută, iar glicorahia normală. Culturile din LCR sunt sterile. Reacțiile serologice sunt utile în această fază a bolii, prin evidențierea anticorpilor anti-Leptospira spp. în sânge (reacția de aglutinare-liză, microaglutinare, RIA, ELISA). Anticorpii specifici pot fi evidențiați și în LCR. Tehnica PCR poate evidenția ADN-ul bacterian în LCR din ziua a 3-a până în ziua a 26-a de la debut; sensibilitatea metodei este de 89,5% comparativ cu microaglutinarea. [125]

Diagnosticul diferențial se face cu meningitele virale și cu cea tuberculoasă.

Tratament. Tratamentul *etiologic* apelează la penicilină G, ampicilină, amoxicilină sau ceftriaxonă. [49,137,140,161]

ALTE ENTITĂȚI ETIOLOGICE RARE

- ***Meningita cu Treponema pallidum, Borrelia spp., Brucella spp., Yersinia pestis, Bacillus antracis***

În cursul infecției cu *Treponema pallidum* poate să apară și o determinare meningeală, atât în cursul fazei secundare, cât și în cursul celei terțiare. Incidența suferinței pare să fie mai mare în primii doi ani de la infectare și este estimată la 0,3-2,4% din cazurile netratate; în 44% din cazuri se constată coexistența infecției cu HIV. [152]. Meningita are un aspect limfocitar, necaracteristic. Dacă sunt prezente elemente anamnestice sugestive, se indică efectuarea reacțiilor serologice pentru diagnosticul infecției (VDRL, TPHA sau, în caz de dubiu, FTA-Abs); examenul VDRL poate fi practicat și în LCR. Succesul tratamentului poate fi anticipat de normalizarea titrului RPR, ce evoluează în paralel cu normalizarea parametrilor LCR. [99]. Normalizarea LCR – scăderea hiperproteinemiei și negativarea VDRL – se produce după 2 ani. [57]. Tratamentul de elecție este penicilina G, 18-24 MU/zi, 14-21 zile sau, în caz de alergie la betalactamine, doxiciclină, 200 mg/zi, 28 de zile. [57]

În România, seroprevalența globală a anticorpilor anti-*Borrelia* spp. este de 6,2% (mai mare la silvicultori – 8,6%). Ariile geografice cu prevalență ridicată sunt: județele Arad, Gorj (Valea Motrului), Maramureș (aria orașului Baia Mare), Harghita (zona limitrofă orașului Miercurea Ciuc), Bistrița-Năsăud, Brașov (zona limitrofă reședinței de județ, zonele Zărnești și Săcele). [58]. Se estimează că determinarea neurologică apare în cel puțin 10-15% din cazuri. [152]. Aspectul paraclinic întâlnit în meningita boreliană – stadiul II al bolii – este cel de pleiocitoză cu predominanță limfocitară, cu număr mic de elemente (de ordinul a 100 de celule), moderată creștere a proteinorahiei și nivel normal al glucozei. [141]. Suferința poate fi confirmată prin analiza raportului dintre titrul anticorpilor anti-Borrelia în LCR și ser, considerându-se semnificativ

un index mai mare de 1-1,2. [17]. Șansa de evidențiere a anticorpilor sintetizați intratecal este mai mare la debutul suferinței neurologice și scade odată cu cronicizarea acesteia. [141]. Deși specificitatea este înaltă, metoda este grevată de o sensibilitate redusă. [24]. În situațiile de infecție recentă a SNC (<două săptămâni), identificarea stucturilor genomice ale Borrelia spp. prin PCR este posibilă înainte de apariția anticorpilor specifici intratecali. [86]. Diagnosticul diferențial, ținând cont de sezonul de apariție a suferinței sistemului nervos, se va face cu meningitele produse de enterovirusuri. Depistarea leziunilor tegumentare specifice boreliozei ușurează diagnosticul. Interesarea nervilor cranieni și decelarea edemului papilar sunt frecvente în cazul neuroinfecției produse de Borrelia spp. (71-88%), dar nu au fost întâlnite la pacienții diagnosticați cu meningită enterovirală. Diagnosticul de boală Lyme devine improbabil dacă numărul de neutrofile decelate în LCR depășește 10 procente. [32]. Pentru tratamentul etiologic se aleg următoarele antibiotice: ceftriaxonă, doxiciclină, penicilină. Profilactic se pot administra antibiotice după contactul infectant (doxiciclină 200 mg p.o., doză unică în primele 72 de ore după mușcătura de căpușă), eficacitatea măsurii fiind de 87%. [17]

Infecția cu *Brucella spp.* se poate complica cu determinări la nivelul SNC, meningita fiind cea mai frecventă complicație; aspectul LCR poate fi clar sau xantocrom, cu predominanța limfocitelor și proteinorahie importantă (poate mima meningita tuberculoasă). În LCR se pot decela anticorpi specifici contra germenului cauzal. Evoluția este de regulă cronică. Din punct de vedere al tratamentului specific, sub vârsta de 8 ani se apelează la trimetoprim-sulfametoxazol, 10 mg/kg corp/zi, 6 săptămâni + gentamicină, 6 mg/kg corp/zi, 2 săptămâni; peste vârsta de 8 ani se preferă combinația doxiciclină, 200 mg/zi, 6 săptămâni + gentamicină, 6 mg/kg corp/zi, 7 zile sau doxiciclină + streptomicină, 1 g/zi, 2-3 săptămâni. [49]

Meningita cărbunoasă apare excepțional, în cursul septicemiei. Aspectul LCR este unul hemoragic. Microscopic se pot evidenția la acest nivel bacilii Gram pozitivi. [Fig. 14]

Evoluția este severă, suferința fiind grevată de o mortalitate înaltă (până la 100%). Pentru tratamentul etiologic se utilizează penicilină G sau ciprofloxacin.

Determinarea meningeală poate să apară la 5-7 zile după debutul *pestei bubonice,* prin diseminare hematogenă, în lipsa tratamentului eficient. LCR are caracter hemoragic, cu citologie de tip PMN; se pot evidenția la acest nivel microscopic cocobacili Gram negativi și se poate cultiva *Yersinia pestis.* Antibioticele utilizate pentru tratamentul meningitei cu Yersinia pestis sunt gentamicină, doxiciclină, ciprofloxacin și levofloxacin, de regulă în combinații. [175]

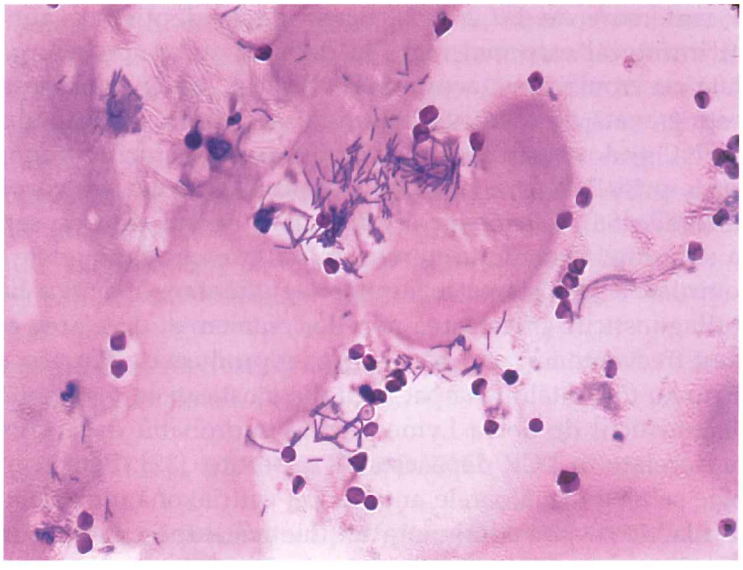


Fig. 14. Bacili Gram pozitivi într-un caz de meningită cărbunoasă (sursa: CDC).

• ***Meningitele streptococice***

Streptococii de grup B pot genera infecții meningeale la nounăscuți, în timp ce streptococii de grup C, D și F sunt mai frecvent izolați la imunodeprimați.

Tratamentul etiologic se face cu penicilină G + gentamicină, ampicilină sau amoxicilină + gentamicină, ceftriaxonă sau cefotaxim.

• ***Meningitele cu bacili Gram negativi***

Se înregistrează mai frecvent la vârstele extreme (sugari, respectiv vârstnici) sau la pacienți internați în „sectoare cu risc crescut", ori după intervenții neurochirurgicale.

Etiologie. Numeroase bacterii Gram negative (BGN) pot fi izolate: *Escherichia coli, Proteus/Morganella* spp., *Klebsiella pneumoniae, Enterobacter* spp., *Acinetobacter baumannii, Serratia marcescens, Pseudomonas aeruginosa, Salmonella* spp.

Tablou clinic. BGN realizează aspecte de meningită purulentă.

Tratament. Problemele de tratament *etiologic* empiric sunt legate de rezistența acestor bacterii la substanțele antimicrobiene. Tratamentul empiric inițial se realizează cu combinația ceftazidim 6 g/zi (100 mg/kg corp/zi) sau cefepim 6 g/zi + gentamicină 240 mg/zi (3-7 mg/kg corp/zi); alternativele sunt: meropenem 6 g/zi (30-60 mg/ kg corp/zi) sau ciprofloxacin 800-1200 mg/zi. [49]

• *Meningita cu Cryptococcus neoformans*

Este frecventă la persoanele cu infecție HIV/SIDA, dar apare și la alte gazde cu imunitate celulară compromisă (leucemii, limfoame, sarcoidoză, imunosupresie post-transplant, corticoterapie cronică).

Etiologie. Cryptococcus neoformans [Fig. 15] este un fung încapsulat, de formă rotundă sau ovalară, care se înmulțește prin înmugurire, fără să sporuleze.

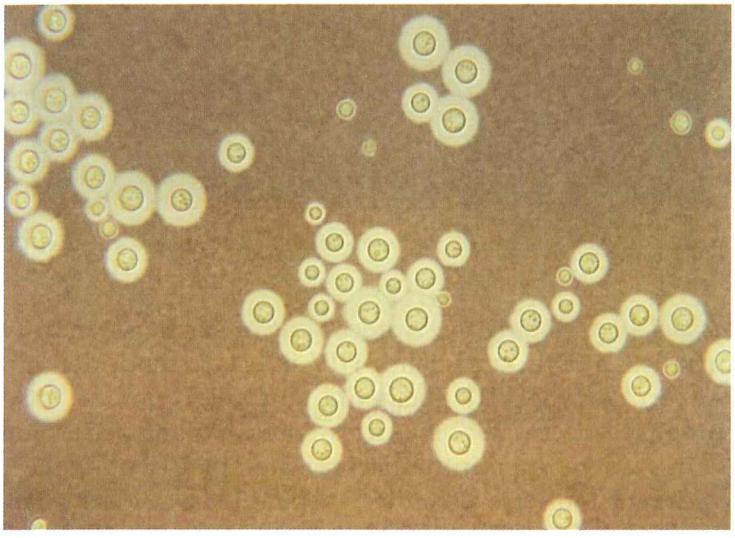


Fig. 15. Cryptococcus neoformans, colorație cu tuș de China (sursa: CDC).

Capsula este un factor de virulență major, având capacitatea de a interfera negativ cu fagocitoza și migrarea leucocitelor, și de a activa sistemul complement.

Fungul nu produce toxine. Crește pe mediul Sabouraud formând, cel mai devreme după 72 de ore, colonii albe, mucoide, netede. [Fig. 16]

În prezent, sunt recunoscute: *Cryptococcus neoformans var. neoformans* (serotipuri A și D, cel mai frecvent izolat la gazdele speciale), *Cryptococcus neoformans var. gattii* (serotipurile B și C, frecvent izolat la imunocompetenți) și *Cryptococcus neoformans var. grubii.* [15]

Cryptococcus neoformans este sensibil la amfotericină B, flucitozină și la triazoli. Nu este sensibil la echinocandine. Numărul tulpinilor rezistente la fluconazol este în creștere la nivel mondial. [22,128]. Un studiu desfășurat timp de 5 ani în România a demonstrat susceptibilitatea microorganismului în procent de 100% la amfotericină și 90% la fluconazol. [43]

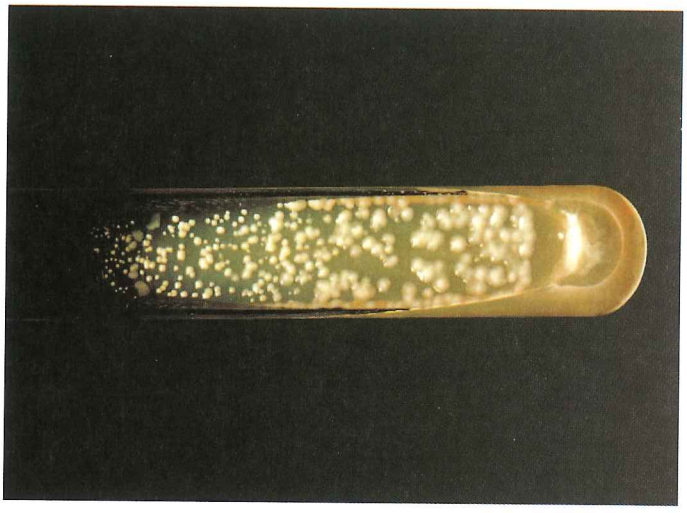


Fig. 16. Colonii de Cryptococcus neoformans pe mediul Sabouraud (sursa: CDC).

Epidemiologie. Meningita criptococozică este cea mai frecventă infecție oportunistă a SNC la pacienții HIV infectați, fiind identificată în 5-10% din cazuri. [16,135,171]. Incidența suferinței variază între 10% în SUA și Europa, respectiv 30% în Africa sub-sahariană. [87]. Numărul de cazuri este în scădere după introducerea triterapiei HAART. [171]

Microorganismul este ubicuitar, răspândit pe sol și în materiile fecale ale păsărilor. Nu există posibilitatea de contagiune interumană. Sexul masculin pare mai frecvent afectat. [90, 97]

Patogenie. Cryptococcus neoformans pătrunde în organism prin inhalare și generează inițial leziuni de pneumonită, infecția trecând în faza de latență la gazdele imunocompetente. La nivelul macrofagelor alveolare, sub influența HIV, se produce un defect al procesării intracelulare a fungului, ca urmare a expresiei inadecvate a perforinelor și granulizinelor la nivelul limfocitelelor T CD4. [63,168]. Dacă este fagocitat, fungul poate evada printr-un mecanism nonlitic de la nivelul fagozomilor, urmare a fuzionării acestora cu membrana celulară și a depolimerizării filamentelor de actină (acestea fiind cele care reține fungul în fagozom). [69]. Eliberarea de interferon gama de către limfocite joacă un rol important în controlul infecției fungice. [135]. În condiții de imunosupresie marcată (limfocite CD4 <100/mm^3) se produce reactivarea germenului, fapt sugerat și de titrurile mai mari ale anticorpilor reactivi IgG (nu și IgM) anti-glucuronoxilomanan decelate la pacienții seropozitivi comparativ cu cei seronegativi. [143]. Fungul poate disemina la nivelul SNC [Fig. 17], acesta reprezentând un mediu favorabil pentru multiplicarea fungului, prin lipsa complementului și imunoglobulinelor. [171]

O singură mutație punctiformă (G484S) la nivelul genei codante pentru 14-alfa-lanosterol demetilază poate conduce la apariția rezistenței la fluconazol. [124]

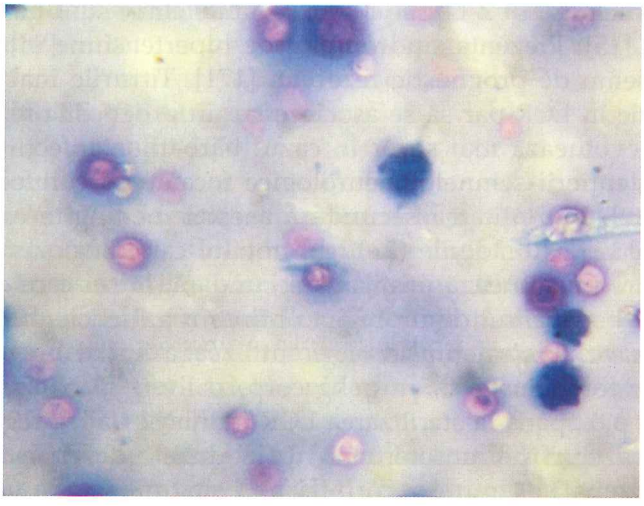


Fig. 17. Cryptococcus neoformans în LCR, colorație albastru de metilen, mărire × 280 (foto colecția Clinicii de Boli Infecțioase Craiova).

Tablou clinic. Simptomele nu sunt specifice infecției fungice; se notează prezența febrei, cefaleei, sindromului meningeal și/sau encefalitic. Evoluția este lentă, simptomele dezvoltându-se timp de câteva zile – săptămâni.

Examinarea lichidului cefalorahidian denotă elemente similare din punct de vedere citologic și biochimic cu cele întâlnite în meningita tuberculoasă: lichid clar, cu 10-100 mononucleare/mm^3 (dar până la 50% din cazuri pot fi forme acelulare) [83], proteinorahie >100 mg/dl, normo- sau hipoglicorahie. [16,171]

Diagnosticul etiologic se bazează pe evidențierea microscopică a fungului prin colorația cu tuș de China, iar cultivarea se face pe mediul Sabouraud (crește uzual în 7 zile, cel mai devreme se observă modificări după 2-3 zile). Detecția antigenului criptococozic se poate face în LCR prin latex-aglutinare (titru minim de 1:8, specificitate 100%, senzitivitate 99%) sau în plasmă (senzitivitate 95%). [15,151,171]. Genomul fungului poate fi decelat prin PCR.

Studiile imagistice relevă intensificarea semnalului provenit de la nivel meningeal, eventual ventriculomegalie și semne de hidrocefalie obstructivă. Rar se pot evidenția leziuni la nivelul parenchimului cerebral, cu efect de masă moderat, uneori cu aspect de abces, când se suspectează prezența criptococomului cerebral. Acesta rezultă prin pro-

pagarea fungului de-a lungul spațiilor Virchow-Robin, cu dilatarea secundară a acestora datorită acumulării de conținut mucoid-gelatinos produs de capsula germenului. [34]

Evoluție. Este de obicei trenantă; sub tratament eficace se obțin îmbunătățiri clinice în 7-14 zile. Formele mute clinic sunt mortale în 100% din cazuri. [15]. Prezența sindromului de hipertensiune intracraniană se consideră semn de prognostic rezervat. [171]. Titrurile înalte de antigen criptococozic în LCR par să se asocieze cu un prognostic rezervat. [6,44]. Meningita evoluează mai sever în cazul bărbaților, infecțiilor cu serotipul A, evidențierii semnelor neurologice focale sau coinfecției tuberculoase. [44,89]. Mortalitatea secundară acestei meningite este mare (21-51%). [43,90,129]. Recăderile (23% din totalul cazurilor) sunt frecvente la pacienții care nu urmează profilaxia secundară, la cei care dezvoltă IRIS sau care nu beneficiază de un regim antiretroviral eficient. [66,70]

Tratament. Tratamentul *etiologic* utilizează inițial un regim de atac bazat pe amfotericină B 0,7 mg/kg corp/zi i.v. + flucitozină 25 mg/kg corp x 4/zi p.o., până la sterilizarea LCR (minim 14 zile); regimurile alternative se bazează pe amfotericină B (în dozele descrise anterior) sau forma lipozomală (4 mg/kg corp/zi i.v.) singure sau în combinație cu fluconazol 400 mg/zi; se mai pot folosi fluconazol (800-1200 mg/zi) + flucitozină, 4-6 săptămâni. [49]

În România, tratamentul etiologic al meningitei criptococozice se bazează pe monoterapia cu fluconazol (400 mg/zi la imunocompetenți [49], 800 mg/zi sau, preferabil, >800 mg/zi la pacienții infectați cu HIV [49,162]), aceasta având o eficiență similară (în ceea ce privește sterilizarea LCR) cu cea a combinației amfotericină B + flucitozină. [15,144,171]. Monoterapia cu fluconazol predispune la apariția recăderilor și apariția rezistenței la acest medicament. [22]

Regimul de consolidare apelează la fluconazol (400-800 mg/zi, 8-10 săptămâni, apoi profilaxie secundară a recăderilor cel puțin 1 an), amfotericină B sau amfotericină – forma lipozomală. [49,162]. Voriconazolul poate fi utilizat în caz de eșec terapeutic al primei scheme. [16]. A fost testat un nou produs din clasa azolilor – albaconazol – cu eficacitate similară cu fluconazolul. [106]. Experiența cu posaconazol 400 mg/zi p.o. este limitată. [15]. Pentru cazurile severe se recomandă asocierea amfotericină B + flucitozină, eventual administrată intraventricular. [45,144]

Experimental se testează eficacitatea imunoterapiei pasive prin utilizarea de anticorpi monoclonali contra antigenului capsular și este sugerată posibilitatea utilizării IFN-gama pentru controlul infecțiilor refractare la tratamentul convențional. [135]

Profilaxie. Profilaxia secundară la persoanele infectate cu HIV: se continuă cu fluconazol; aceasta poate fi întreruptă în momentul în care se demonstrează îmbunătățirea statusului imunologic (CD4 >200 celule/mm^3,

minim 6 luni), la un pacient cu regim HAART eficient, asimptomatic din punct de vedere neurologic. [171]. În funcție de prevalența suferinței într-un anumit teritoriu, se poate lua în discuție profilaxia primară cu azoli (itraconazol, fluconazol) la pacienții în stadiul de SIDA. [68]. Expunerea la fluconazol (>90 de zile) reduce riscul de apariție a meningitei criptococozice cu 82%. [87].

MENINGITE VIRALE

- ***Meningita urliană***

Epidemiologie. Incidența meningitei urliene depinde de nivelul de seroprotecție al populației țintă; în regiunile unde nu se practică în mod curent vaccinarea antiurliană incidența meningitei urliene este mare, în special în rândul copiilor și tinerilor. Cele mai multe cazuri se înregistrează la grupa de vârstă 5-9 ani, meningita fiind mai frecventă la sexul masculin (62,5%). În perioadele epidemice prevalența suferinței este ridicată (ex., 39% în 1998). [95]

Patogenie. Meningita poate să fie unica manifestare a infecției urliene sau poate să apară alături de alte determinări (anterior parotiditei, semnalând invazia directă a meningelui de către virusul urlian sau la 8-10 zile ulterior, când, din punct de vedere al patogeniei meningitei, se poate discuta atât despre rolul direct al virusului, cât și despre componenta imună a suferinței).

Tablou clinic. Este cel al unei meningite virale comune, constatându-se următoarele semne/simptome: febră (100%), cefalee (100%), vărsături (89%), fotofobie (43,75%), contractură vertebrală. [95]. În 25% din cazuri se poate consemna prezența hipoglicorahiei. Din LCR poate fi cultivat virusul urlian sau, prin metoda PCR, pot fi evidențiate structurile genomice virale; explorarea, în condițiile practicii medicale curente, nu este necesară. Din sânge se pot practica determinări serologice în scopul clarificării diagnosticului (HAI, RFC, ELISA). Uneori poate exista o determinare encefalitică și se pot constata sechele neuropsihice după vindecare.

Evoluția este în general benignă.

Nu există *tratament etiologic.*

Pentru *profilaxia* specifică se apelează la vaccinarea antiurliană, cel mai frecvent produsul biologic activ fiind combinat, imunizând contra rujeolei, rubeolei și oreionului.

- ***Coriomeningita limfocitară***

Etiologie. Virusul Armstrong (virus ARN, diametrul de 120 nm, anvelopat) face parte din familia *Arenaviridae* și este responsabil de apariția acestui tip de meningită. Glicoproteina de suprafață GP1 pare a fi structura responsabilă de atașarea virusului de un receptor – alfa-distrogli-

can – exprimat preferențial de către celulele dendritice; o serie de mutații punctiforme ale acestei glicoproteine par să crească afinitatea structurii pentru receptorul descris. [145]

Epidemiologie. Rezervorul principal de virus este reprezentat de către rozătoare, la om infecția apărând accidental. Nu se cunosc date despre incidența reală a acestei meningite; persoanele din mediul rural, veterinarii, vânzătorii de animale de companie sau medicii care lucrează cu animale de laborator sunt mai expuși la această zoonoză. Lipsa de igienă și anotimpul rece favorizează îmbolnăvirile; acestea apar mai frecvent la adultul tânăr.

Patogenie. Modelele animale au demonstrat rolul interferonului și al limfocitelor T CD4 helper/CD8 citotoxice în controlul infecției. Sinteza inadecvată de interferon favorizează replicarea virală și inhibă componenta imună celulară efectoare. [108,109]. Virusul pare capabil de a infecta celulele natural killer care, sub influența interferonului, mor ca urmare a inițierii procesului de apoptoză. [56]. În cursul viremiei microbul ajunge la nivelul membranelor meningeale, unde produce o reacție inflamatorie.

Tablou clinic. Incubația bolii este de 7-21 de zile; boala evoluează bifazic, cu o primă etapă nespecifică, de aspect pseudogripal, o perioadă de 7 zile de acalmie, apoi cu reapariția febrei și instalarea semnelor de iritație meningeală. LCR-ul evoluează similar modelului general al unei meningite virale, uneori consemnându-se hipoglicorahie. [8]. Formele severe de boală pot evolua cu afectare encefalică sau medulară; boala se poate complica cu determinări orhitice, parotidiene, miocardice sau articulare, mimând meningita urliană.

În general, *evoluția* este benignă, autolimitată, cu vindecare în 2-4 săptămâni.

Nu există *tratament etiologic* și nici *profilaxie* specifică.

- ***Meningita cu virusul West Nile***

Virusul West Nile (WNV) a fost izolat pentru prima dată în anul 1937 (Uganda, districtul West Nile), iar primele cazuri de meningoencefalită umană au fost raportate la începutul anilor '50.

Etiologie. WNV aparține familiei *Flaviviridae* și este membru al grupului encefalitelor japoneze.

Epidemiologie. Astăzi virusul are o răspândire geografică largă, incluzând Europa, Asia, Africa, Australia și Americile. În România, în perioada 1996-1997 a fost înregistrată o epidemie în zona Bucureștiului și de-a lungul Dunării, cu aproape 400 de cazuri confirmate și o mortalitate de cca 5% (aproape exclusiv la vârstnici). [151]. De atunci, au fost înregistrate cazuri sporadice.

Rezervorul natural este reprezentat de păsări (numeroase specii), ciclul enzootic aviar fiind întreținut de țânțari ornitofili (speciile *Culex*,

în special *C. pipiens*). Transmiterea la om și ecvine, considerate gazde-finale, se face incidental, tot prin vectori. La om au mai fost raportate transmiteri prin transplant de organe infectate, transfuzii de sânge, transplacentar, posibil prin lapte matern. Receptivitatea este generală, dar vârsta a treia apare mai predispusă la determinări neurologice. Imunitate: persistența anticorpilor IgM la unele persoane după encefalita acută sugerează infecția persistentă la om.

Patogenie. Virusul pare să infecteze celulele endoteliale vasculare și „să crească" de-a lungul BHM. Viremia este scurtă și redusă la persoanele imunocompetente. Afectarea neurologică severă mai frecventă la vârstnici este legată de imunosenescență, cu incapacitatea gazdei de a elimina virusul.

Tablou clinc. În majoritatea cazurilor, infecția este asimptomatică.

Infecția simptomatică se manifestă ca boală febrilă sistemică (cca 20%) sau ca suferință a SNC (meningită, meningoencefalită, encefalită – <1%). În România, în timpul epidemiei menționate, cea mai mare parte a cazurilor a fost cu afectare neurologică (meningite cu lichid clar și encefalite). [151]. Incubația medie este de 2-6 zile. În formele neurologice, există un prodrom de 1-7 zile, uneori bifazic, marcat de febră, dureri oculare, congestia feței, mai rar adenopatie. Ulterior, bolnavii dezvoltă tabloul clinic de encefalită (majoritatea) sau de meningită, care are toate caracteristicile clinice și de laborator ale unei meningite cu lichid clar. Diagnosticul etiologic se realizează prin detecția anticorpilor IgM în LCR, prin izolarea virusului pe culturi celulare sau prin detectarea ARN-ului viral în ser și în LCR. S-au pus la punct diverse sisteme de detecție bazate pe tehnici PCR real-time (cuplat sau nu cu LDR, ligase detection reaction) care permit evidențierea rapidă a WNV în materiale biologice de la bolnav. [42]

Complicații: pancreatită, miocardită, hepatită.

Tratament. În absența unei medicații specifice, tratamentul se limitează la măsuri simptomatice și patogenice.

Profilaxie. Deoarece nu există încă disponibil un vaccin de uz uman (sunt comercializate însă vaccinuri pentru cai), profilaxia se bazează pe măsuri comunitare de tip DDD și individuale de prevenire a înțepăturilor de țânțari.

În România, infecția cu WNV face subiectul unui program național de supraveghere, cu actualizare anuală de către Centrul pentru Prevenirea și Controlul Bolilor Transmisibile.

- ***Meningite cu virusurile ECHO și Coxsackie***

Epidemiologie. Virusurile ECHO sau Coxsackie sunt cauze frecvente de determinare meningeală, atât la copii (50% din cazurile de meningită aseptică), cât și la adulții imunocompetenți; se estimează că mai mult de 90% din meningitele virale sunt cauzate de enterovirusuri. [1,64,67,103].

Ambele pot evolua realizând epidemii la nivelul colectivităților. Suferințele apar mai frecvent vara; calea de transmitere poate fi respiratorie sau digestivă.

Virusurile ajung la nivelul meningelui în cursul viremiei.

Tablou clinic. La nivel cutanat se pot remarca erupții cutanate maculopapuloase sau chiar petesiale (mai frecvente în infecțiile cu virusurile ECHO), sau papuloveziculoase (mai frecvente în infecțiile cu virusurile Coxsackie). Prezența mialgiilor, determinările de tip boala mâini-picioare-gură, herpangină sau pleurodinie orientează spre implicarea virusurilor Coxsackie. La nou-născut și sugarul mic simptomatologia este total necaracteristică, de tip digestiv sau respirator. Suferința meningeală se poate însoți de determinare encefalitică (tablou de meningoencefalită). Explorarea citologică și biochimică a LCR este necaracteristică. La acest nivel se pot cultiva virusurile sau se pot evidenția structurile genomice ale acestora. În sânge se pot practica reacții serologice cu viză etiologică (reacția de neutralizare, RFC, ELISA). Tehnicile moleculare (PCR) demonstrează o sensibilitate de peste 95%. [1]

Prognosticul este în general favorabil.

Nu există *tratament etiologic* utilizabil în practica curentă; există studii care demonstrează un efect benefic al pleconarilului, mai ales în formele severe de boală. [42]

Nu există măsuri de *profilaxie* specifică.

- ***Meningita cu virusuri herpetice***

Epidemiologie. Frecvența globală a meningitei herpetice ar fi de 0,5-3% din totalul meningitelor seroase. [140]. Ambele tipuri virale pot fi responsabile de determinările meningeale. La adulții imunocompetenți poarta de intrare este de regulă mucoasa genitală, tipul 2 determinând mai frecvent meningită în 36% din cazurile de primoinfecție la femei și 13% la bărbați. [19]. La nou-născut majoritatea cazurilor se datorează virusului Herpes simplex tip 2, contaminarea survenind cel mai adesea la trecerea prin filiera pelviperitoneală la naștere și numai rar ca manifestare a bolii congenitale.

Tablou clinic. La adultul imunocompetent simptomatologia este moderată, necaracteristică (cefalee, febră moderată, dureri musculare în jumătatea inferioară a corpului, simptomatologie urinară sau constipație). [19]. La adultul imunocompetent evoluția este de regulă benignă, autolimitată; la gazdele speciale apar mai frecvent forme severe, complicate, cu evoluție prelungită sau cronică.

La nou-născut simptomatologia este necaracteristică, frecvent se asociază determinarea encefalitică, iar evoluția este mai degrabă severă. Jumătate dintre supraviețuitori prezintă retard psihic, microcefalie, retinită cu cecitate secundară, spasticitate.

În LCR numărul de elemente și nivelul proteinorahiei este mai mare comparativ cu alte meningite aseptice, de 0,5-1 g/dl. [64,140]. Virusul poate fi izolat din LCR și cultivat pe ou embrionat, celule amniotice umane sau țesut renal embrionar uman, urmărindu-se apariția efectului citopatic caracterizat de apariția de celule balonizate, gigante, multinucleate; tehnica PCR poate evidenția ADN-ul viral. Testele serologice sanguine nu au o utilitate practică la adult.

Tratament. Tratamentul *etiologic* constă în administrarea de acyclovir, 30 mg/kg corp/zi – 10 zile, valacyclovir, vidarabină; foscarnetul și posibil cidofovirul rămân rezervate pentru cazurile rezistente la acyclovir. [19]

În prezent se întreprind cercetări pentru realizarea unui vaccin antiherpetic uman eficient.

- ***Meningita cu virusuri poliomielitice***

Epidemiologie. Incidența meningitei poliomielitice este estimată la 1% din totalul persoanelor infectate (numărul acestora fiind mic într-o populație vaccinată).

Tablou clinic. Determinarea meningeală apare după boala minoră (febră, cefalee, vărsături, mialgii – cu durata de aproximativ 48 de ore) și după o perioadă de latență de 2-4 zile (depistabilă în aproximativ 66% din cazuri). Se constată reapariția febrei, prezența unui sindrom meningeal de intensitate moderată asociat cu irascibilitate, dureri musculare, parestezii, nevralgii, deplasarea ombilicului prin tracționare de către musculatura neafectată (coloratura neurologică a bolii); ulterior se pot depista paraliziile caracteristice suferinței. În LCR se constată inițial o discrepanță între numărul relativ mare de limfocite (în medie 20-300/mm^3) și nivelul normal sau ușor crescut al proteinorahiei (disociația citoalbuminică); în evoluție, după 14-21 de zile, se constată scăderea numărului de elemente, dar creșterea valorii proteinorahiei datorită afectării medulare (disociația albuminocitologică); o evoluție similară poate fi observată și în alte suferințe meningeale ce se complică cu afectare medulară. Dacă nu evoluează spre forma paralitică, febra scade, semnele de iritație meningeală dispar, iar vindecarea survine în 3-10 zile.

Nu există *tratament etiologic.*

Profilaxia specifică se bazează pe vaccinarea antipoliomielitică.

MENINGITE ÎN SITUAȚII SPECIALE

- ***Meningitele sugarului și copilului mic***

Etiologie. La nou-născut se izolează frecvent streptococi de grup B, BGN (în special *Escherichia coli*), *Listeria monocytogenes* sau virusul *Herpes*

simplex. La copilul mic etiologia este dominată de *Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae* și virusuri (în particular *enterovirusuri*).

Tablou clinic. Semnele clasice de iritație meningeală pot fi mai greu evidențiate, iar febra poate lipsi. Atrag atenția asupra meningitei: țipătul continuu, tulburările de alimentație, vărsăturile repetate, tulburările respiratorii (fără substrat pulmonar), letargia, plafonarea ochilor, convulsiile, opistotonusul, bombarea fontanelei (tardiv). Semnul Lesage – al „resortului", poate fi descoperit la sugar/copilul mic.

Tratament. Tratamentul antimicrobian empiric inițial, la vârsta de nou-născut, se bazează pe combinația ampicilină 300-400 mg/kg corp/zi (sau amoxicilină 40 mg/kg corp/zi) + ceftriaxonă 75-100 mg/kg corp/zi (sau cefotaxim 100-150 mg/kg corp/zi) ± gentamicină (5 mg/kg corp/zi). La copilul mic se pot administra ampicilină, amoxicilină, ceftriaxonă sau cefotaxim, în dozele prezentate anterior, în combinație cu vancomicină, 25-30 mg i.v., ca doză inițială, apoi 30-45 mg/kg corp/zi, divizată în două prize, în funcție de sensibilitatea pe plan local a tulpinilor de Streptococcus pneumoniae. [5,14,49,57]

- ***Meningitele vârstnicului***

Etiologie. Este dominată de *Streptococcus pneumoniae, BGN, Staphylococcus* spp. sau *Listeria monocytogenes*. Situația epidemiologică din România obligă clinicianul să ia în considerare inclusiv etiologia mycobacteriană. *Neisseria meningitidis* este rar sau chiar deloc izolat în cazurile de meningită la vârstnici. [49]

Tablou clinic. Sindromul meningeal poate fi slab exprimat; pot fi prezente febră, tulburările de personalitate sau obnubilare.

Tratament. Tratamentul antimicrobian empiric inițial se bazează pe combinația ampicilină 8 g/zi + ceftriaxonă 2-4 g/zi (sau cefotaxim 8 g/zi) + vancomicină, 25-30 mg i.v., ca doză de încărcare, apoi 22,5 mg. i.v. la 12 ore. Se poate adăuga suplimentar rifampicină, 300 mg p.o. Regimurile alternative sunt alcătuite din combinațiile meropenem 3 g/zi + vancomicină (sau linezolid) sau cloramfenicol 4 g/zi + vancomicină, ultima schemă fiind indicată în cazul alergiei la betalactamine. [5,14,37,49,57]

- ***Meningitele la persoanele infectate cu HIV***

Meningita aseptică HIV-asociată poate surveni în orice etapă a infecției cu HIV, dar mai frecvent în faza de primoinfecție sau în cea de infecție timpurie (asimptomatică) a bolii.

Epidemiologie. Incidența și prevalența acestei suferințe sunt greu de apreciat cu exactitate (15-17% în perioada pre-HAART, sub 12% în prezent). [112,127,171]

Patogenie. Se incriminează acțiunea directă a HIV asupra SNC și/sau efecte indirecte, mediate imun, ale infecției retrolentivirale. [171]. În

primoinfecția cu HIV meningita survine de regulă la 3-6 săptămâni de la momentul infectant, anterior seroconversiei; în fazele tardive virusul de la nivelul SNC se replică și se compartimentează, în condițiile unei combinații antiretrovirale (ARV) cu slabă penetrare hematomeningeală. [11]

Manifestări clinice și *diagnostic.* Sunt similare cu cele ale meningitelor acute aseptice; pot atrage atenția asupra implicării HIV: adenopatia generalizată, rash-ul tegumentar sau candidoza orală. LCR este clar, cu peste 200 de celule mononucleare/mm^3, proteinorahie peste 100 mg/dl, glicorahie normală sau scăzută. [11]. Nivelul ARN HIV în LCR se corelează cu prezența simptomatologiei neurologice (de la cefalee la semne de meningită). [146]

Anatomopatologie. Se descriu elemente de leptomeningită aseptică și vasculită nonnecrotizantă. [11]

Evoluția este autolimitată.

Tratament. Din punct de vedere terapeutic se poate ridica problema instituirii HAART, caz în care se vor alege antiretroviralele cu o bună penetrare a barierei hematomeningeale (vezi tabelul VII), dar majoritatea autorilor nu recomandă tratamentul specific.

Dintre *infecțiile oportuniste cu determinări meningeale,* tuberculoza și criptococoza sunt cele mai frecvent diagnosticate [65,66], în special în stadiul de SIDA (vezi secțiunile corespunzătoare). Alte etiologii posibile sunt *Listeria monocytogenes, Treponema pallidum,* respectiv germenii responsabili de meningitele gazdelor imunocompetente.

- ***Meningitele hipertoxice (aspect de „cultură pură")***

Aceste forme clinice sunt caracterizate de prezența masivă a germenului cauzal în LCR, fără însă a se nota o amploare pe măsură a reacției inflamatorii din partea organismului.

Bacteriile piogene (în particular *Neisseria meningitidis* și *Streptococcus pneumoniae*) pot genera astfel de aspecte; la pacienții infectați cu HIV, *Cryptococcus neoformans* poate fi responsabil de unele meningite de tip „cultură pură". [Fig. 18]

Semnele clinice pot să lipsească sau să nu fie sugestive pentru suferință meningeală.

LCR este clar, moderat hipertensiv, cu un număr de elemente de ordinul zecilor, proteinorahie normală; glicorahia poate să fie scăzută, iar nivelul acidului lactic poate fi crescut, în funcție de etiologie. Microscopia evidențiază de obicei numeroși germeni cauzali.

- ***Meningitele „decapitate"***

Sunt meningite produse de bacterii piogene, tratate intempestiv cu antibiotice, de regulă inadecvat sub aspectul tipului de substanță antimicrobiană, dozei, căii sau duratei de administrare.

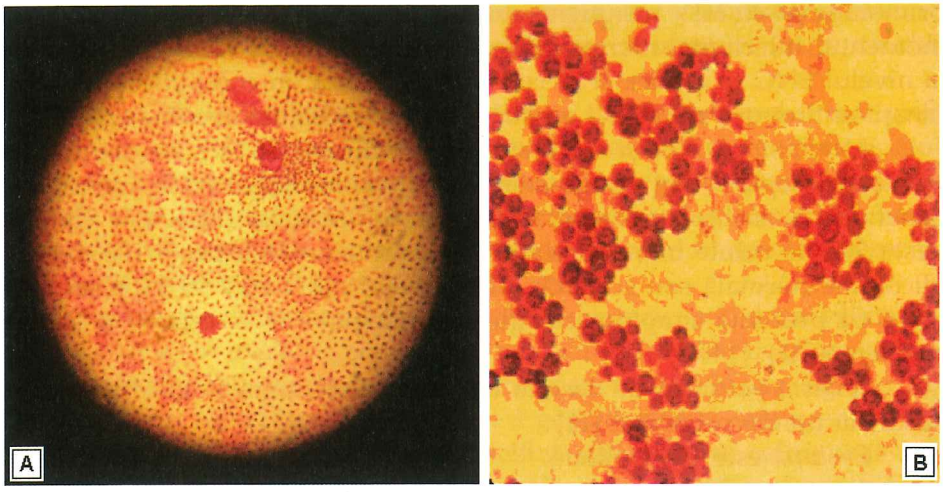


Fig. 18. *A.* Meningită meningococică formă fulminantă. *B.* Meningită criptococozică, aspect de tip „cultură pură", colorație Gram, mărire × 280 (foto colecția Clinicii de Boli Infecțioase Craiova).

Tabloul clinic este modificat, reacția febrilă și semnele de iritație meningeală sunt diminuate. LCR este clar, hipertensiv, cu număr de elemente de ordinul sutelor/miilor, cu citologie mixtă (PMN și limfocite, cu predominanța de regulă a primelor); pentru identificarea germenului responsabil microscopia și cultura pe medii solide sunt de regulă inutile clinicianului, în schimb metodele de detecție a antigenelor microbiene sau a structurilor genomice ale acestora pot da relații în privința etiologiei.

- ***Meningita otogenă***

Poate să apară secundar supurațiilor cronice otice sau otomastoidiene.

Etiologie. Este dominată de *Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, Klebsiella* spp., *Proteus/Morganella* spp., *Pseudomonas aeruginosa, anaerobi;* doi sau trei germeni pot fi prezenți simultan.

O serie de complicații pot să apară în cursul acestei meningite: abcesul cerebral temporal sau cerebelos, cloazonarea de unghi pontocerebelos, tromboflebite ale sinusurilor laterale [Fig. 19].

Tratament. Tratamentul acestei suferințe meningeale este complex. Din punct de vedere al regimului antimicrobian empiric, inițial se optează pentru combinația ceftazidim 6 g/zi sau meropenem 6 g/zi sau cloramfenicol 4 g/zi + vancomicină 25-30 mg doză de încărcare, apoi 30-45 mg/kg corp/zi ± rifampicină 300 mg/zi. [37,49]. Se poate lua în discuție adăugarea metronidazolului pentru combaterea germenilor anaerobi. Este necesară colaborarea cu medicii neurochirurgi, respectiv ORL-iști.

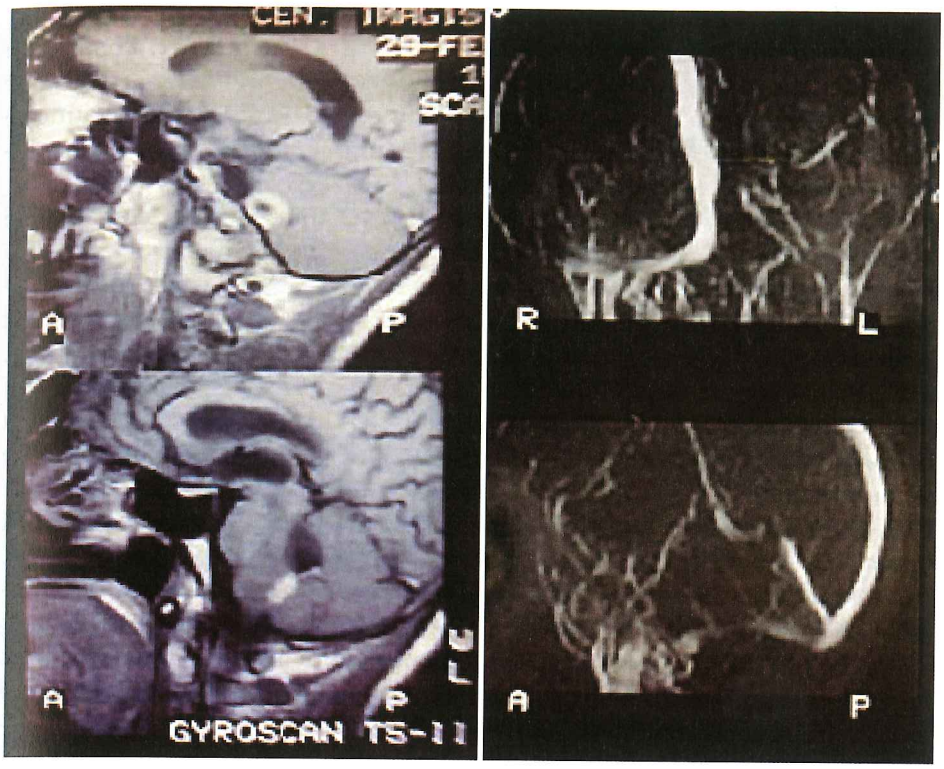


Fig. 19. Pacient cu antecedente de otită cronică, cu sindrom meningeal febril și izolarea Streptococcus pneumoniae în LCR; imaginile RMN demonstrează prezența unei cloazonări la nivelul unghiului pontocerebelos stâng și tromboflebită de sinus lateral (imagine „în fum de țigară") (foto colecția Clinicii de Boli Infecțioase Craiova).

- *Meningitele recidivante*

Se definesc ca recidivante meningitele ce survin la mai mult de 21-28 de zile de la un episod anterior, rezolvat și la care se izolează același germen sau la mai puțin de 28 de zile de la episodul inițial, dar cu un alt agent microbian. [147,158]

Etiologie. Este dominată de *Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis* și *Haemophilus influenzae*. Factorii frecvent responsabili de recurența inflamației meningeale sunt persistența germenului cauzal în unele focare infecțioase juxtameningeale, defecte anatomice dobândite la nivelul craniului sau variate deficiențe ale apărării organismului. Virusul *Herpes simplex tip 2* poate fi responsabil de meningite recidivante limfocitare, cu evoluție benignă. [75,133]

Sindromul de reconstrucție imună trebuie luat în considerare ca factor responsabil de recurență la pacienții infectați cu HIV; monoterapia cu fluconazol aplicată pentru tratamentul criptococozei poate predispune la recidive. [22]

• *Meningitele nozocomiale*

Meningite la pacienții cu șunturi ventriculoperitoneale. O serie de proceduri medicale sau situații clinice pot predispune la apariția unor meningite nozocomiale: craniotomie, cateterizare ventriculară, puncție lombară, implanturi cohleare, traumatisme craniene sau pacienți oncologici.

Etiologie. Etiologia meningitelor secundare intervențiilor chirurgicale la nivelul creierului sau implanturilor cohleare este dominată de *Staphylococcus* spp., coliformi, *Pseudomonas aeruginosa.* [49]. Similar, în cazul pacienților ce au implantate șunturi ventriculoperitoneale, se izolează frecvent *Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis* (55-95% din cazuri), *BGN* (6-20% din situațiile clinice). [153]. În România au fost identificați următorii germeni: *Acinetobacter* spp. (35,71%), *Pseudomonas aeruginosa* (25%), *Klebsiella pneumoniae* (17,85%), *Escherichia coli* (14,28%), etiologie mixtă (3,57%), *streptococi, difteroizi, anaerobi.* [91]. [Fig. 20 și Fig. 21]

Patogenie. Există patru modalități de contaminare a șuntului: cel mai frecvent este vorba de colonizare în momentul intervenției chirurgicale, alte modalități fiind infecția retrogradă de la nivelul distal al șuntului, diseminarea hematogenă a microorganismelor cu localizare secundară, inclusiv la nivelul șuntului, respectiv inocularea germenilor transtegumentar. [153]

Clinică. În cazul infecțiilor de șunt inflamația poate să fie localizată doar la nivelul ventriculilor cerebrali, diagnosticul de certitudine obținându-se doar dacă se cultivă microorganisme de la nivelul șuntului sau din LCR-ul din vecinătatea acestuia. [153]

Tratament. Schemele antimicrobiene empirice inițiale sunt alcătuite din combinația vancomicină 500-750 mg. i.v. la 6 ore + cefepim 6 g/zi, ceftazidim 6 g/zi sau meropenem 6 g/zi. [49]. Poate fi necesară înlocuirea cateterului contaminat.

Meningitele ce complică fracturile de bază de craniu sau intervențiile chirurgicale în sfera nazofaringiană sunt în cea mai mare parte determinate de *Streptococcus pneumoniae,* recomandându-se de elecție tratamentul cu ceftriaxonă sau cefotaxim. [156]

Pentru diminuarea riscului de apariție a meningitelor nozocomiale se recomandă folosirea tehnicilor chirurgicale care să diminueze riscul de scurgere a LCR, folosirea a două perechi de mănuși atunci când se montează catetere ventriculare și respectarea regulilor de asepsie/antisepsie la practicarea puncției lombare. [156]

Mortalitatea în cazul meningitelor nozocomiale stafilococice este variabilă, mai multe decese fiind însă atribuite meningitelor produse de BGN. [91,92]

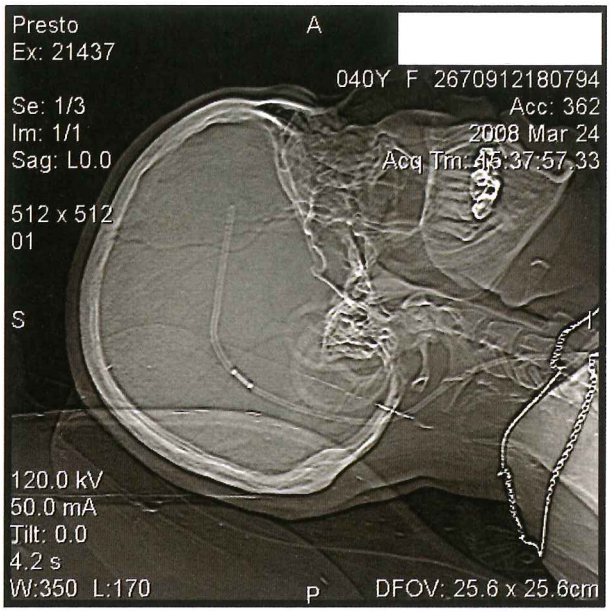


Fig. 20. Imagine CT a unui șunt ventriculoperitoneal; pacientă febrilă, prezentând cefalee și vărsături, cu șunt instalat în urmă cu 30 de zile; LCR hipertensiv, clar, normal citologic și biochimic; după înlocuirea șuntului s-a constatat că acesta era contaminat cu Staphylococcus epidermidis (foto colecția Clinicii de Boli Infecțioase Craiova).

Fig. 21. Pacient febril, acuzând cefalee, prezentând în regiunea dorsală o fistulă LCR restantă în urma exciziei unui abces rece paravertebral; la nivelul orificiului extern și în LCR s-a izolat Staphylococcus aureus meticilino-rezistent (foto colecția Clinicii de Boli Infecțioase Craiova).

Cazuri clinice

CAZ 1: Un copil în vârstă de 8 ani a fost internat în martie 2003 în Clinica de Boli Infecțioase Craiova prezentând febră (38°C) și tumefacție sensibilă a lojii parotidiene drepte; copilul nu era vaccinat antiurlian și venise în contact în urmă cu 16 zile cu colegul de bancă, diagnosticat cu oreion. După 4 zile de la internare, timp în care pacientul a devenit afebril, s-au constatat creșterea temperaturii corporale, vărsături și discretă redoare de ceafă. S-a efectuat puncția lombară care a relevat un lichid clar, moderat hipertensiv; explorarea de laborator a evidențiat un număr de 1 100 celule (limfocite 100%, de talie mare), proteinorahie 100 mg/dl, glicorahie și clorurorahie normale. Sub tratament cu dexametazonă – 1 f./zi, manitol 20% – 1 fl./zi, metoclopramid – 1 f./zi, algocalmin – 1 f./zi evoluția a fost favorabilă, temperatura s-a normalizat după 36 de ore, vărsăturile au dispărut după 48 de ore, redoarea de ceafă nu a mai fost decelabilă după 48 de ore. Puncția lombară de control efectuată la 10 zile distanță față de prima explorare a relevat normalizarea LCR. Pacientul a fost externat cu recomandarea de a rămâne la domiciliu încă o săptămână, sub supravegherea medicului de familie. Diagnosticul la externare a fost de ***infecție urliană cu determinare parotidiană dreaptă și meningeală, formă medie, necomplicată.***

CAZ 2: În luna ianuarie a anului 2001 a fost internat în Clinica de Boli Infecțioase Craiova un militar în termen, în vârstă de 20 de ani, cu febră (39,4°C), comă gradul III și redoare de ceafă intensă; suferința a debutat brusc în urmă cu 5 ore, anterior militarul fiind aparent sănătos conform descrierii sanitarului unității militare. Examenul fizic a evidențiat leziuni de Herpes simplex la nivel labial, frecvență respiratorie de 24/min, lipsa unor raluri/sufluri la auscultația plămânilor, frecvență cardiacă de 105/min, T.A. de 105/50 mmHg, faringe hiperemic, abdomen moale, mobil cu respirația; nu s-au evidențiat organomegalii; pacientul a fost sondat urinar și s-a stabilit un debit de 1 200 ml/24 de ore; s-au constatat redoare de ceafă intensă, abolirea conștienței, lipsa răspunsurilor la stimulii dureroși, pupile reactive la lumină; nu s-au evidențiat paralizii. Dintre explorările paraclinice s-au reținut: leucocitoză sanguină 13 800/mm^3, neutrofilie 90% (17% elemente tinere, nesegmentate), VSH 77 mm/1 h, proteina C reactivă prezentă, fibrinogen 120 mg/dl, glicemie 99 mg/dl; uree, creatinină, GPT normale; la puncția lombară s-a recoltat un lichid purulent („zeamă de varză"), hipertensiv; laboratorul a comunicat un număr de 43 000 de leucocite/mm^3 (s-a practicat diluția LCR pentru numărarea elementelor), 100% PMN (unele alterate), proteinorahie 500 mg/dl, glicorahie 35 mg/dl, clorurorahie 700 mg/dl. Pe frotiu au fost evidențiați coci Gram negativi, in diplo, majoritar extracelulari. După 48 de ore laboratorul avea să confirme izolarea *Neisseria meningitidis* în cultura din LCR. S-a instituit tratament cu: penicilină G – 12 MU/zi i.v. (cu testare înaintea primei doze), manitol 20% – 2 fl./zi, dexametazonă – 1 f./zi, diazepam – 1 f./zi, vitamine din grupul B administrabile i.m., ser glucozat/fiziologic – câte 2 fl./zi din fiecare, algocalmin – 2 f./zi. După 12 ore pacientul reacționa la stimulii dureroși, iar după alte 24 de ore ieșea din comă; temperatura corporală s-a menținut ridicată timp de 48 de ore după internare. Puncția de control efectuată după 48 de ore a relevat un LCR ușor hipertensiv, cu 1 200 elemente/mm^3, 60% limfocite mari și 40% PMN, proteinorahie 128 mg/dl, glicorahie 55 mg/dl; microscopic nu s-au mai evidențiat germeni. La 10 zile de

la internare examenul LCR era normal. Pacientul a fost externat după 14 zile de spitalizare. Diagnosticul la externare a fost de ***meningită acută cu LCR purulent, de etiologie meningococică, formă severă (sepsis; comă gradul III remisă), necomplicată.*** La unitatea militară în cauză s-au prelevat exsudate nazofaringiene de la tot personalul și s-a instituit chimioprofilaxie cu rifampicină. La 24 de ore de la internarea tânărului militar, un alt coleg a fost admis în clinica noastră cu diagnosticul de meningită meningococică, ulterior nu s-au mai semnalat cazuri din acest focar.

CAZ 3: În februarie 2008, în Clinica de Boli Infecțioase Craiova a fost transferat de la Spitalul Slatina un pacient în vârstă de 27 de ani, din județul Olt, locuind în mediul rural, cu diagnosticul de meningită acută cu LCR clar, de etiologie probabil bacilară. Debutul suferinței a fost lent, consemnat în urmă cu două săptămâni, cu febră (38,3°C), cefalee, intermitent vărsături, stare generală de rău; la 3 zile de la debut pacientul a început să acuze diplopie, iar clinic s-a constatat pareză a perechii III de nervi cranieni. La Slatina s-a constatat clinic prezența redorii de ceafă („de lemn") și s-a efectuat puncția lombară; s-a extras un lichid clar, hipertensiv, iar laboratorul a furnizat următoarele date: număr de elemente 213/mm^3, 91% limfocite mici și 9% PMN, proteinorahie 500 mg/dl, glicorahie 25 mg/dl. Radiografia pulmonară a relevat interesarea țesutului pulmonar interstițial; s-a efectuat un examen computer-tomografic al craniului care nu a demonstrat modificări patologice. Hematologic s-au reținut următoarele date: Hb – 10,5 g/dl, L – 6 700/mm^3, VSH – 80 mm/1 h. Pentru stabilirea diagnosticului s-a mai reținut și faptul că în familia tânărului au fost consemnate cu 5 luni anterior două cazuri de tuberculoză pulmonară bK+ (tatăl și un frate) și că nu s-a efectuat chimioprofilaxia cu hidrazidă. Familia era compusă din 6 persoane, care locuiau în două camere și aveau un status socio-economic scăzut. Încă de la Slatina s-a introdus tratamentul antibacilar asociat cu meropenem. În clinica noastră, la internare s-au constatat: temperatura corporală 37,8°C, greutate 66 kg/înălțime 1,79 m, tegumente palide, uscate, pareză bilaterală a nervilor oculomotori, redoare intensă de ceafă; în rest examenul obiectiv a fost normal. O nouă puncție lombară a relevat următoarele: lichid clar, moderat hipertensiv, elemente 100/mm^3, 89% limfocite și 11% PMN, proteinorahie 256 mg/dl, glicorahie 39 mg/dl; s-a recoltat LCR pe mediile uzuale, Löwenstein și Sabouraud. S-a efectuat un test ELISA HIV rapid, care s-a dovedit a fi negativ, și a fost recoltat sânge pentru un test Quantiferon TB. Din punct de vedere al tratamentului cu viză etiologică, au fost păstrate doar medicamentele antibacilare. În următoarele 12 zile pacientul a devenit afebril, redoarea de ceafă s-a diminuat, iar starea generală s-a ameliorat; diplopia a continuat să fie prezentă. După această perioadă s-a consemnat brusc o înrăutățire a statusului clinic, cu accentuarea redorii de ceafă, reapariția vărsăturilor și alterarea stării generale; s-a practicat din nou puncția lombară, care a demonstrat creșterea numărului de elemente în LCR – 256/mm^3, și a proteinorahiei – 500 mg/dl. Un nou examen imagistic a evidențiat o formațiune hiperdensă rotundă, de aproximativ 2 cm, situată suprahipofizar, cu o zonă hipodensă central. Examenul neurochirurgical nu a recomandat biopsierea formațiunii. În schema de tratament a fost introdusă cefriaxona 4 g/zi + metronidazol 1,5 g/zi (aspectul CT putea fi sugestiv și pentru un abces cerebral) și a fost dublată doza de dexametazonă (2 f./zi). După încă trei săptămâni laboratorul a comunicat faptul că atât testul QTB, cât și cultura pe mediul Löwenstein

din LCR au fost pozitive. Sub tratament, starea generală s-a îmbunătățit, semnele de iritație meningeală și pareza nervului III au dispărut după alte două săptămâni de terapie; pacientul a fost externat cu diagnosticul de ***meningită cronică cu LCR clar de etiologie bacilară; tuberculom suprahipofizar; pareză a perechii III de nervi cranieni (remisă).*** La 12 luni de la diagnostic, la încheierea TSS, examenul tomografic cranian nu a mai decelat modificări patologice. Apariția tuberculomului cerebral sub tratamentul etiologic cu viză antibacilară este încadrat în conceptul de evoluție paradoxală; se consideră că aceasta nu reprezintă un eșec al terapiei, fiind mai degrabă un rezultat al hiperreactivității sistemului imun stimulat de proteinele mycobacteriene rezultate în urma distrucției bacteriei [a se vedea și 2,84,113].

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Abrishamian L.K., Rapose A., Viral Meningitis. In Domino F.J. (ed.), The 5-minute clinical consult, 19th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2011, p. 815-6.
2. Afghani B., Lieberman J.M., Paradoxical enlargement or development of intracranial tuberculomas during therapy: case report and review. Clin Infect Dis 1994;19:6,1092-9.
3. Aguilar J., Urday-Corneji V., Donabedian S., et al, Staphylococcus aureus meningitis: case series and literature review. Medicine (Baltimore) 2010;89:2,117-25.
4. Amaya-Villar R., Garcia-Cabrera E., Sulleiro-Igual E., et al, Three-year multicenter surveillance of community-acquired Listeria monocytogenes meningitis in adults. BMC Infect Dis 2010;11:10,324.
5. Angelescu M., Antibiotice în infecții meningeene și cerebromedulare. În Terapia cu antibiotice. Edit. Medicală, București, 1998, p. 471-502.
6. Antinori S., Radice A., Galimberti L., et al, The role of cryptococcal antigen assay in diagnosis and monitoring of cryptococcal meningitis. J Clin Microbiol 2005;43:11,5828-9.
7. Appelbaum P.C., Gladkova C., Hryniewicz W., et al, Carriage of antibiotic-resistant Streptococcus pneumoniae by children in Eastern and Central Europe – a multicenter study with use of standardized methods. Clin Infect Dis 1996;23,712-7.
8. Asnis D.S., Muana O., Kim do G., et al, Lymphocytic choriomeningitis virus meningitis, New York, NY, USA, 2009. Emerg Infect Dis 2010;16:2,328-30.
9. Atuy N.T., Thou N.T., Diep D.T., et al, Cerebrospinal fluid lactate concentration to distinguish bacterial from aseptic meningitis: a systemic review and meta-analysis. Crit Care 2010;14:6,R240.
10. Auwarter P., Bacterial meningitis, acute community-acquired, 2010. www.hopkins-abxguide.org (accesat Feb 2011).
11. Avison M., Berger J.R., McArtur J.C., Nath A., HIV meningitis and dementia. In Clinical Neurovirology. Marcel Dekker Inc, 2003, p. 2254-5.
12. Azuaje C., Fernandez Hidalgo N., Almirante B., et al, Tuberculous meningitis: a comparative study in relation to concurrent human immunodeficiency virus infection. Enferm Infecc Microbiol Clin 2006;24:4,245-50.
13. Barichello T., dos Santos I., Savi G.D., et al, TNF-alpha, IL-1beta, IL-6 and cinc-1 levels in rat brain after meningitis induced by Streptococcus pneumoniae. J Neuroimmunol 2010;221:1-2,42-5 (abstract).
14. Bartlett J.G., Infectious of central nervous system. In Pocket book of infectious disease therapy. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004, p. 234.
15. Bartlett J.G., Cryptococcus neoformans. 2009. www.hopkins-abxguide.org (accesat Aug 2010).
16. Bartlett J.G., Gallant J.E., Medical Management of HIV Infection, 2005-2006. John Hopkins Medicine, Health Publishing Business Group, 2005, p. 336-8.
17. Bartlett J.G., Lyme disease. 2007. www.hopkins-abxguide.org (accesat Ian 2009).
18. Berenguer J., Moreno S., Laguna F., et al, Tuberculous meningitis in patients infected with the human immunodeficiency virus. N Engl J Med 1992;326:10,668-72.
19. Berger J.R., Houff S., Neurological Complications of Herpes Simplex Virus Type 2 Infection. Arch Neurol 2008;65:5,596-600.

20. Bennett J.E., Chronic meningitis. In Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (eds.), Principles and practice of Infectious Diseases, 7th ed., Vol. I, Chap. 86. Churchill Livingstone Elsevier, 2010, p. 1237-42.
21. Best B.M., Letendre S.L., Brigid E., et al, Low Atazanavir concentration in cerebrospinal fluid. AIDS 2009;23:1,83-7.
22. Bicanic T., Harrison T., Niepiekio A., et al, Symptomatic relapse of HIV-associated cryptococcal meningitis after initial fluconazole monotherapy: the role of fluconazole resistance and immune reconstitution. Clin Infect Dis 2006;43:8,1069-73.
23. Bingen E., Physiopathologie et diagnostic bactériologique des méningites néonatales à Escherichia coli; http://www.jle.com/fr/revues/mtp/sommaire.phtml?cle_parution=52. Médicine thérapeutique/ Pédiatrie 1999;2:1,19-25.
24. Blanc F., Antibody Index for Diagnosis of CNS Lyme Infection? Neurology 2007;69,953-8.
25. Bociaga-Jasik M., Garlicki A., Kalinowska-Nowak A., Mach T., Concentration of proinflammatory cytokines (TNF-alpha, IL-8) in the cerebrospinal fluid and the course of bacterial meningitis. Przegl Lek 2004;61;2,78-85.
26. Borg J., Christie D., Coen P.G., et al, Outcome of meningococcal disease in adolescence: prospective, matched-cohort study. Pediatrics 2009;123,e502-9.
27. Boriskin Y.S., Rice P.S., Stabler R.A., et al, DNA microarrays for virus detection in cases of central nervous system infection. J Clin Microbiol 2004;42:12,5811-18.
28. Brouwer M.C., van de Beek D., Heckenberg S.G., et al, Community-acquired Listeria monocytogenes meningitis in adults. Clin Infect Dis 2006;43:10,1233-8.
29. Buiuc D., Neisseria meningitidis. În Microbiologie medicală. Edit. Didactică și Pedagogică, București, 1992, p. 365-6
30. Byington C.L., Normative cerebrospinal fluid profiles in febrile infants. J Pediatr 2011;158:130-4.
31. Căliman-Sturdza O.A., Mihalache D., Luca C.M., Dorobăț C., Clinical aspects of tuberculous meningitis in children. Rev Med Chir Soc Med Nat Iași 2010;114:3,743-7 (abstract).
32. Coffin S.E., Hodinka R.L., Shah S.S., et al, Early Differentiation of Lyme From Enteroviral Meningitis. Pediatr Infect Dis J 2005;24:6,542-5.
33. Corcaci C., Luca V., Turcu T., et al, Haemophilus influenzae meningitis – the experience of infectious diseases department between 1984-2001. Rev Med Chir Soc Med Nat Iași 2002;107:2,348-51 (abstract).
34. Corti M., Villafane M.F., Negroni R., et al, Magnetic resonance imaging findings in AIDS patients with central nervous system cryptococcosis. Rev Iberoam Micol 2008;25:4,211-4.
35. Costa R., Naidan E., Resiga E., et al, Sindromul de reconstrucție imunologică. Ther Pharmacol Clin Toxicol 2006;X:3,54-6.
36. Crouzet-Ozenda L., Haas H., Bingen E., et al, Listeria monocytogenes meningitis in children in France. Arch Pediatr 2008;15(Suppl. 3),S158-60.
37. Cunha B.A., Antibiotic essentials, 10th ed. Phisicians'Press USA, 2011, p. 18-25.
38. Daar E.S., Smith K.Y., Chaisson R.E, et al, Management of tuberculosis in HIV-infected patients, 2012. www.clinicaloption.com (accesat Iul 2012).
39. de Almeida S.M., Faria F.L., de Goes Fontes K., et al, Quantification of cerebrospinal fluid lactic acid in infectious and non-infectious neurological diseases. Clin Chem Lab Med 2009;47:6,755-61.
40. de Almeida S.M., Boritza K., Cogo L.L., et al, Quantification of cerebrospinal fluid lactic acid in the differentiation between HIV chronic meningitis and opportunistic meningitis. Clin Chem Lab Med 2011;49:5,891-6.
41. de Bruin A.M., Libregts S.F., Valkhof M., et al, IFNγ induces monopoiesis and inhibits neutrophil development during inflammation. Blood 2012;119:6,1543-54 (abstract).
42. De Filette M., Ulbert S., Diamond M., Sanders N., Recent progress in West Nile virus diagnosis and vaccination. Vet Res 2012;43:1,16.
43. Dorneanu O., Filip O., Miftode E., et al, Cryptococcus meningitis, five years of experience and literature review. Rev Med Chir Soc Med Nat Iași 2008;112:1,100-3.
44. Dromer F., Mathoulin-Pelissier S., Launay O., et al, Determinants of disease presentation and outcome during cryptococcosis: the CryptoA/D study. PLoS Med 2007;4:2,e21.
45. Dromer F., Bernede-Baduin C., Guillemot D., et al, Major role of amphotericin B-flucytosine combination in severe cryptococcosis. PLoS One 2008;3:8,e2870.

46. Dubos F., Korzowshi B., Aygun D.A., et al, Serum procalcitonin level and other biological markers to distinguish between bacterial and aseptic meningitis in children: a European multicenter case cohort study. Arch Pediatr Adolesc Med 2008;162:12,1157-63.
47. Ellenby M.S., Tegtmeyer K., Lai S., Brener D.A.V., Lumbar puncture. NEJM 2006;355,e12 (video presentation).
48. Evers S., Rahman A., Schwaag S., et al, Prevention of AIDS dementia by HAART does not depend on cerebrospinal fluid drug penetrance. AIDS Res Hum Retroviruses 2004;20:5,483-91.
49. Gilbert D.N., Moellering R.C., Eliopoulos G.M., Chambers H.F., Saag M.S., The Sanford guide to antimicrobial therapy, 41th ed. Antimicrobial Therapy Inc., USA 2011;6-9:109,79-122.
50. Gilbert D.N., Use of plasma procalcitonin level as an adjunct to clinical microbiology. J Clin Microbiol 2010;48:7,2325-9.
51. Giubelan L., Cupșa A., Diaconescu I., et al, Particularitățile meningitei tuberculoase la persoanele cu infecție HIV/SIDA. Rev Rom Boli Inf 2007;X:1,57-61.
52. Goonetilleke U.R., Scarborough M., Ward S.A., Gordon S.B., Proteomic analysis of cerebrospinal fluid in pneumococcal meningitis reveals potential biomarkers associated with survival. J Infect Dis 2010;202:4,542-50.
53. Goonetilleke U.R., Scarborough M., Ward S.A., et al, Death is associated with complement C3 depletion in cerebrospinal fluid of patients with pneumococcal meningitis. MBio 2012;3,2.
54. Gordon P.R., Bacterial Meningitis. In Domino F.J. (ed.), The 5-minute clinical consult, 19th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2011, p. 813-4.
55. Hanke M.L., Kielian T., Toll-like receptors in health and disease in the brain: mechanism and therapeutic potential. Clin Sci 2011;121,367-87.
56. Hobbs J.A., Cho S., Roberts T.J., et al, Selective loss of natural killer T cells by apoptosis following infection with lymphocytic choriomeningitis virus. J Virol 2001;75:22,10746-54.
57. Hoen B., May T., E. Pilly, Maladies infectieuses et tropicales, 20e éd. Paris, 2006, p. 30-32, 268-77.
58. Hristea A., Cercetări originale privind seroprevalența infecției asimptomatice cu Borrelia burgdorferi în România. În Streinu-Cercel A., Angelescu M. (red.) Analele Institutului de Boli Infecțioase Prof. Dr. Matei Balș, Vol. II. Edit. Fundația Prof. Dr. Matei Balș, București, 2003, p. 351-7.
59. Hristea A., Aramă V., Tilișcan C., et al, Meningita tuberculoasă la pacienții cu și fără infecție HIV, 2006. Ther Pharmacol Clin Toxicol 2006;X:3,66 (abstract).
60. Hristea A., Oțelea D., Paraschiv S., et al, Detection of Mycobacterium tuberculosis resistance mutation to rifampin and isoniazid by real-time PCR. Indian J Med Microbiol 2010;28:3,211-6.
61. Huang W.C., Lee CH., Liu J.W., Clinical characteristics and risk factors for mortality in patients with meningitis caused by Staphylococcus aureus and vancomycin minimal inhibitory concentrations against these isolates. J Microbiol Immunol Infect 2010;43:6,470-7.
62. Hur M., MoonH.W., Yun Y.M., et al, Comparison of diagnostic utility between procalcitonin and C-reactive protein for the patients with blood culture-positive sepsis. Korean J Lab Med 2009;29:6,529-35.
63. Ieong M.H., Reardon C.C., Levitz S.M., Kornfeld H., Human immunodeficiency virus type 1 infection of alveolar macrophages impairs their innate fungicidal activity. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:3,Pt1,966-70.
64. Ihekwaba U.K., Kudesia G., McKendrick M.W., Clinical features of viral meningitis in adults: significant differences in cerebrospinal fluid findings among herpes simplex virus, varicella zoster virus, and enterovirus infections. Clin Infect Dis 2008;47:6,783-9.
65. Jarvis J.N., Meintjes G., Williams A., et al, Adult meningitis in a settings of high HIV and TB prevalence: findings from 4961 suspected cases. BMC Infect Dis 2010;15:10,67.
66. Jarvis J.N., Meintjes G., Williams Z., et al, Symptomatic relapse of HIV-associated cryptococcal meningitis in South-Africa: the role of inadequate secondary prophylaxis. S Afr Med J 2010;100:6,378-82.
67. Jimenez Caballero P.E., Munoz Escudero F., Murcia Carretero S., Verdu Perez A., Descriptive analysis of viral meningitis in a general hospital: differences in the characteristics between children and adults. Neurologia 2011;26:8,468-73.
68. John L., Nelson M., Primary profilaxis for cryptococcal meningitis. HIV Medicine 2004;5:131-2.
69. Johnston S.A., May R.C., The human fungal pathogen Cryptococcus neoformans escapes macrophages by a phagosome emptying mechanism that is inhibited by Arp2/3 complex-mediated actin polimerisation. PloS Pathog 2010;6,8.

70. Jongwutiwes U., Sungkanuparph S., Kiertiburanakul S., Comparison of clinical features and survival between cryptococcosis in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative patients. Jpn J Infect Dis 2008;61:2,111-5.
71. Jordan Jimenez A., Tagarro Garcia A., Baquero Artiago F., et al, Tuberculous meningitis: a review of 27 years. An Pediatr (Barc) 2005;62:3,215-20.
72. Jorgensen J.H., Crawford S.A., Fiebelkorn K.R., Susceptibility of Neisseria meningitidis to 16 antimicrobial agents and characterization of resistance mechanisms affecting some agents, 2005. J Clin Microbiol 2005;43:7,3162-71.
73. Juan R.C., Sanchez-Suarez C., Rebollo M.J., et al, Interferon gamma quantification in cerebrospinal fluid compared with PCR for the diagnosis of tuberculous meningitis. J Neurol 2006;253:10,1323-30.
74. Jurado R., Walker H.K., Cerebrospinal fluid. In Walker H.K., Hall W.D., Hurst J.W. (eds.), Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examination, 3rd ed., Chap. 74. Butterworths, Boston, 1990, p. 371-82.
75. Kallio-Laine K., Seppanem M., Kautionen H., et al, Recurrent lymphocytic meningitis positive for herpes simplex virus type 2. Emerg Infect Dis 2009;15:7,1119-22.
76. Karande S., Gupta V., Kulkarni M., et al, Tuberculous meningitis and HIV. Indian J Ped 2005;72:9,755-60.
77. Kawakami Y., Tsukimoto M., Kuwabara K., et al, Tumor necrosis factor-α-induced mononuclear cell death may contribute to polymorphonuclear cell predominance in the cerebrospinal fluid of patients with bacterial meningitis. J Nippon Med Sch 2011;78;6,360-6.
78. Kayser F.H., Bienz K.A., Eckert J., Zinkernagel R.M., Neisseria meningitidis in Medical Microbiology. Thieme, Stuttgart-New York, 2005, p. 276-8.
79. Kestenbaum L.A., Ebberson J., Zorc J.J., et al, Defining cerebrospinal fluid white blood cell count reference values in neonates and young infants. Pediatrics 2010;125:2,257-64.
80. Khosravi A.D., Godarzi H., Alavi S.M., Detection of genomic mutations in katG, inhA and rpoB genes of Mycobacterium tuberculosis isolates using polymerase chain reaction and multiplex allele-specific polymerase chain reaction. Braz J Infect Dis 2012;15:1,57-62.
81. Kinlin L.M., Spain V., Ng V., et al, Environmental exposure and invasive meningococcal disease: an evaluation of effects on varying time scales. Am J Epidemiol 2009;169:5,588-95.
82. Klein M., Obermaier B., Angele B., et al, Innate immunity to pneumococcal infection of the central nervous system depends on toll-like receptors (TLR) 2 and TLR4. J Infect Dis 2008;198:7,1028-36.
83. Kumar S., Wanchu A., Chakrabarti A., et al, Cryptococcal meningitis in HIV infected: experience from a North Indian tertiary center. Neurol India 2008;56:4,444-9.
84. Kumar R., Prakash M., Jha S., Paradoxical response to chemotherapy in neurotuberculosis. Pediatr Neurosurg 2006;42:4,214-22 (abstract).
85. Lavi R., Rowe J.M., Avivi I., Lumbar puncture: it is time to change the needle. Eur Neurol 2010;64:2,108-13.
86. Lebech A.M., Polymerase chain reaction in diagnosis of Borrelia burgdorferi infection and studies on taxonomic classification. APMIS 2002;105(Suppl.),1-40.
87. Leligdowicz A., Katwere M., Piloya T., et al, Challenges in diagnosis, treatment and follow-up of patients presenting with central nervous system infection in a resource-limitted settings. McGill J Med 2006;9:1,39-48.
88. Leveneț I., Pașolescu O., Mihalcu F., et al, Bacteriological study of Neisseria meningitidis strains isolated in Romania 1971-1992. Roum Arch Microbiol Immunol 1993;52:2,121-9 (abstract).
89. Lightowler J.V., Cooke G.S., Mutevedzi P., et al, Treatment of cryptococcal meningitis in KwaZulu-Natal, South Africa. PloS One 2010;5:1,e8630.
90. Lindenberg Ade S., Chang M.R., Paniago A.M., et al, Clinical and epidemiological features of 123 cases of cryptococcosis in Mato Grosso do Sul, Brazil. Rev Inst Med Trop Sao Paolo 2008;50:2,75-8.
91. Logigan C., Mihalache D., Dorneanu O., Turcu T., Study of nosocomial bacillary meningitis admitted in the Clinic of Infectious Diseases Iași on a 20 years period. Rev Med Chir Soc Med Nat Iași 2009;113:3,721-6.
92. Logigan C., Mihalache D., Dorneanu O., Turcu T., Analysis of 62 cases of nosocomial staphylococcal meningitis admitted to the Iași Hospital of Infectious Diseases over a period of 21 years. Rev Med Chir Soc Med Nat Iași 2010;114:1,106-10.
93. Luca M.C., Petrovici C.M., Vâță A., et al, Gamma interferon testing in blood and cerebrospinal fluid-rapid method for the diagnosis of tuberculous meningitis. Rev Med Chir Soc Med Nat Iași 2008;112:1,108-10.

94. Luca V., Gessner B.D., Luca C., et al, Incidence and etiological agents of bacterial meningitis among children <5 years of age in two districts of Romania. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2004;23:7,523-8 (abstract).
95. Luca C., Luca V., Mihalache D., et al, Neurologic manifestation in mumps virus infection. Rev Med Chir Soc Med Nat Iași 2000;104:3,83-6 (abstract).
96. Mack E.A., Kallal L.E., Demers D.A., Biron C.A., Type 1 interferon induction of natural killer cell gamma interferon production for defense during lymphocytic choriomeningitis virus infection. mBio 2011;2,4.
97. Mamidi A., DeSimone J.A., Pomerantz R.J., Central nervous system infections in individuals with HIV-1 infection. J Neurovirol 2002;8,158-167.
98. Manchanda V., Gupta S., Bhalla P., Meningococcal diseases: history, epidemiology, pathogenesis, clinical manifestation, diagnosis, antimicrobial susceptibility and prevention. Indian J Med Microbiol 2006;24:1,7-19.
99. Marra C.M., Maxwell C.L., Tantalo L.C., et al, Normalization of serum rapid plasma reagin titer predicts normalization of cerebrospinal fluid and clinical abnormalities after treatment of neurosyphilis. Clin Infect Dis 2008;47:7,893-8.
100. Martin-Ancel A., Garcia-Alix A., Salas S., et al, Cerebrospinal fluid leucocyte counts in healthy neonates. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2006;91:5,F357-8.
101. Mary R., Veinberg F., Couderc R., Acute meningitidis, acute phase proteins and procalcitonin. Ann Biol Clin (Paris) 2003;61:2,127-37.
102. McCutchan J.A., Letendre S., Pharmacology of antiretroviral drugs in the central nervous system: pharmacokinetics, antiretroviral resistance and pharmacodynamics. In Gendelman H., Grant I., Everall I., et al, Neurology of AIDS, 2nd ed. Oxford University Press, 2005, p. 729-34.
103. Michos A.G., Syriopoulou V.P., Hadjichristodoulu C., et al, Aseptic meningitis in children: analysis of 506 cases. PLos One 2007;2:7,e674.
104. Mihalcu F., Iacob A., Leveneț I., Epidemiology of meningococcal meningitis in Romania 1971-1991. Roum Arch Microbiol Immunol 1993;52:1,57-65 (abstract).
105. Mihăilescu R., Hristea A., Băicuș C., et al, Predictors of tuberculosis in acute aseptic meningitis syndrome. Rom J Intern Med 2007;45:4,379-85.
106. Miller J.L., Schell W.A., Wills E.A., et al, In vitro and in vivo efficacies of the new triazole albaconazole against Cryptococcus neoformans. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:2,384-7.
107. Mook-Kanamori B.B., Geldhoff M., van der Poll T., van der Beek D., Pathogenesis and pathophysiology pf pneumococcal meningitis. Clin Microb Rev 2011;24:3,557-91.
108. Moskophidis D., Battegay M., Bruendler M.A., et al, Resistance of lymphocytic choriomeningitis virus to alpha/beta interferon and to gamma interferon. J Virol 1994;68:3,1951-5.
109. Mothe B.R., Stewart B.S., Oseroff C., et al, Chronic lymphocytic choriomeningitis virus infection actively down-regulates CD4+ T cell responses directed against a broad range of epitopes. J Immunol 2007;179:2,1058-67.
110. Murthy J., Tuberculous meningitis: the challenges. Neurol India 2010;58,716-22.
111. Nagafuchi M., Nagafuchi Y., Sato R., et al, Adult meningism and viral meningitis, 1997-2004: clinical data and cerebrospinal fluid cytokines. Intern Med 2006;45:21,209-12.
112. Newton P J., Newsholme W., Brink N.S., et al, Acute meningoencephalitis and meningitis due to primary HIV infection. BMJ 2002;325;1225-7.
113. Nicolls D.J., King M., Holland D., et al, Intracranial tuberculoma developping while on therapy for pulmonary tuberculosis. Lancet Infect Dis 2005;5,795-801.
114. Pană M., Ghiță M., Leveneț I., et al, The in vitro susceptibility to 7 antibiotics of Neisseria meningitidis strains isolated last years in Romania. Roum Arch Microbiol Immunol 2009;68:1,38-43 (abstract).
115. Patel V.B., Bhigjee A.I., Paruk H.F., et al, Utility of a novel lipoarabinomannan assay for the diagnosis of tuberculous meningitis in a poor resource high HIV prevalence settings. Cerebrospinal Fluid Res 2009;2:6,13.
116. Perkins M.D., Cunningham J., Facing the crisis: improving the diagnosis of tuberculosis in the HIV era. J Infect Dis 2007;196:1,S15-27.
117. Poland G.A., Prevention of meningococcal disease: current use of polysaccharide and conjugate vaccine. Clin Infect Dis 2010;50,S45-53.

118. Popescu G.A., Nicoară E., Miftode E., et al, Supravegherea rezistenţei germenilor la antibiotice – un studiu multicentric în spitale de boli infecţioase. Infectio.ro. 2008;1,36-43.
119. Popescu G.A., Popescu C., Gavriliu L.C., et al, Rezultatele unui studiu de supraveghere a rezistenţei la antibiotice în câteva spitale de boli infecţioase – studiul MAR-T. Infectio.ro 2010;23:3,38-43.
120. Popescu G.A., Gavriliu L., Popescu C., et al, Evoluţia rezistenţei bacililor gram negativi la antibiotice – rezultatele studiului MAR-T. Infectio.ro 2010;22:2,36-42.
121. Pourakbari B., Mamishi S., Zafari J., et al, Evaluation of procalcitonin and neopterin level in serum of patients with acute bacterial infection. Braz J Infect Dis 2010;14:3,252-255.
122. Redzic Z., Molecular biology of the blood-brain and blood-cerebrospinal fluid barriers: similarities and differences. Fluids Barriers CNS 2011;8:1,3 [Epub ahead of print].
123. Reyes S.M., Torres T.J.P., Prado J.V., Vidal A.R., Multiplex PCR assay in spinal fluid to identify simultaneously bacterial pathogens associated to acute bacterial meningitis in Chilean children. Rev Med Chil 2008;136:3,338-46.
124. Rodero L., Mellado E., Rodriguez A.C., et al, G484S amino acid substitution in lanosterol 14-alpha demethylase (ERG11) is related to fluconazole resistance in a reccurent Cryptococcus neoformans clinical isolate. Antimicrob Agents Chemother 2003;47:11,3653-6.
125. Romero E.C., Blanco R.M., Yasuda P.H., Aseptic meningitis caused by Leptospira spp diagnosed by polymerase chain reaction. Mem Inst Oswaldo Cruz 2010;105:8,988-92.
126. Rudnic E., A retrospective clinical study on pneumococcal meningitis in 0- to 1-year-old infants hospitalized in 1987-1996 in the Infectious Disease Clinic, Iaşi. Rev Med Chir Soc Med Nat Iaşi 1998;102:3-4,134-7 (abstract).
127. Sanchez Marteles M., Sierra Bergua B., Letona Carbajo S., Sanjoaquin Conde I., Myocarditis and meningoencephalitis as a presentation of primary HIV-1 infection. Med Clin (Barc) 2008;130:15,598-9.
128. Sar B., Monchy D., Vann M., et al, Increasing in vitro resistance to fluconazole in Cryptococus neoformans Cambodian isolates: April 2000 to March 2002. J Antimicrob Chemother 2004;54:2,563-5.
129. Schaars C.F., Meintjes G.A., Morroni C., et al, Outcome of AIDS-associated cryptococcal meningitis initially treated with 200 mg/day or 400 mg/day of fluconazole. BMC Infect Dis 2006;6,118-25.
130. Schmidt S., Neurologie. In Schaffler A., Braun J., Renz U., (eds.) Ghid clinic. Edit. Medicală, Bucureşti, 1995, p. 485-87.
131. Schuppler M., Loessner M.J., The Opportunistic Pathogen Listeria monocytogenes: Pathogenicity and Interaction with the Mucosal Immune System, 2010. Int J Inflam 2010,1-12.
132. Schutzer S.E., Liu T., Natelson B.H., et al, Establishing the proteome of normal human cerebrospinal fluid. PLoS One 2010;5:6,e10980.
133. Shalabi, M., Whitley, R.J., Recurrent benign limphocytic meningitis, Clin Infect Dis 2006;43:9,1194-7.
134. Sharma K., Sharma A., Singh M., et al, Evaluation of polymerase chain reaction using protein b primers for rapid diagnosis of tuberculous meningitis. Neurol India 2010;58:5,727-31.
135. Siddiqui A.A., Brouwer A.E., Wuthiekanun V., et al, IFN-gamma at the site of infection determines rate of clearance of infection in cryptococcal meningitis. J Immunol 2005;174:3,1746-50.
136. Simon L., Gauvin F., Amre D.K., et al, Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis 2004;39:2,206-17.
137. Sipoş A., Toma F., Judit F., et al, Leptospirosis – epidemic, clinical and diagnostic aspects. Bacteriol Virusol Parazitol Epidemiol 2003;48:2-3,165-8.
138. Sjolinder H., Jonsson A.B., Olfactory nerve – a novel invasion route of Neisseria meningitidis to reach the meninges. PLoS One 2010;5:11,e14034.
139. Stephens D.S., Biology and pathogenesis of the evolutionary successful, obligate human bacterium Neisseria meningitidis, 2009. Vaccine 2009;27(Suppl. 2),B71-7.
140. Stănescu D., Meningitele acute. În Rebedea I. (red.), Boli Infecţioase. Edit. Medicală, Bucureşti, 2000, p. 298-322.
141. Steere C.A., Borrelia burgdorferi (Lyme disease, Lyme borreliosis). In Mandell, Douglas and Bennett's Principles and practice of infectious diseases, 6th ed, Chap. 239. Churchill-Livingstone, 2005, p. 2798-808.
142. Straus S.E., Thorpe K.E., Holroyd-Leduc J., How do I perform a lumbar puncture and analyze the results to diagnose bacterial meningitis? JAMA 2006;296:16,2012-22.
143. Subramanian K., French N., Pirofski L.A., Cryptococcus neoformans-reactive and total immunoglobulin profiles of Human Immunodeficiency Virus-infected and uninfected Ugandans. Clin Diagn Lab Immunol 2005;12:10,1168-76.

144. Subramanian S., Mathai D., Clinical manifestation and management of cryptococcal infection. J Postgrad Med 2005;51(Suppl. 1),s21-6.
145. Sullivan B.M., Emonet S.F., Welch M.J., et al, Point mutation in the glycoprotein of lymphocytic choriomeningitis virus is necessary for receptor binding, dendritic cell infection, and long-term persistence. Proc Natl Acad Sci USA 2011;108:7,2969-74.
146. Tambusi G., Gori A., Capiluppi B., et al, Neurological symptoms during primary human immunodeficiency virus (HIV) infection correlate with high level of HIV RNA in cerebrospinal fluid. Clin Infect Dis 2000;30:6,962-5.
147. Tebruegge M., Curtis N., Epidemiology, etiology, pathogenesis and diagnosis of recurrent bacterial meningitis. Clin Microb Rev 2008;21:3,519-37.
148. Theodoridou M.N., Vasilopoulou V.A., Atsali E.E., et al, Meningitis registry of hospitalized cases in children: epidemiological patterns of acute bacterial meningitis throughout a 32-year period. BMC Infect Dis 2007;7,101.
149. Tiraboschi J.M., Niubo J., Curto J., Podzamczer D., Maraviroc Concentrations in Cerebrospinal Fluid in HIV-Infected Patients. J Acquir Immune Defic Syndr 2010;55:5,606-9 (abstract).
150. Torok M.E., Chau T.T., Mai P.P., et al, Clinical and microbiological features of HIV associated tuberculous meningitis in Vietnamese adults. PLoS One 2008;3:3,e1772.
151. Tsai T.F., Popovici F., Cernescu C., et al, West Nile encephalitis epidemic in southeastern Romania. Lancet 1998;353:9130,767-71.
152. Tunkel A.R., van de Beek D., Scheld W.M., Acute meningitis. In Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (eds.), Principles and practice of Infectious Diseases, 7th ed., Vol. I, Chap. 84. Churchill Livingstone Elsevier, 2010, p. 1189-230.
153. Tunkel A.R., Drake J.M., Cerebrospinal fluid shunt infections. In Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (eds.), Principles and practice of Infectious Diseases, 7th ed., Vol. I., Chap 85. Churchill Livingstone Elsevier, 2010, p. 1231-6.
154. Tuyama M., Boente R.F., Rebelo M.C., et al, The utility of the polymerase chain reaction assay for aetiologic definition of unspecified bacterial meningitis cases. Mem Inst Oswaldo Cruz 2008;103:2,138-42.
155. Tyler K.L., A history of bacterial meningitis. Handb Clin Neurol 2010;95,417-33 (abstract).
156. van de Beek D., Drake J.M., Tunkel A.R., Nosocomial bacterial meningitis. NEJM 2010;362:2,146-54.
157. van de Beek D., de Gans J., Spanjaard L., et al, Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. NEJM 2004;351:18,1849-59.
158. van Driel J.J., Bekker V., Spanjaard L., et al, Epidemiologic and microbiologic characteristics of recurrent bacterial and fungal meningitis in the Nederlands, 1988-2005. Clin Infect Dis 2008;47:5,e42-51.
159. van Well G.T., Sanders M.S., Ouburg S., et al, Polymorphism in toll-like receptors 2, 4, and 9 are highly associated with hearing loss in survivors of bacterial meningitis. PLoS One 2012;7:5,e35837.
160. Vasquez J.A., Enriquez R., Abad R., et al, Antibiotic resistant meningococci in Europe: any need to act? FEMS Microbiol Rev 2007;31:1,64-70.
161. Voiculescu M.G., Meningite. În Boli Infecțioase, Vol. I. Edit. Medicală, București, 1989, p. 398-9.
162. Wilson J.W., Estes, L.L., Mayo Clinic Antimicrobial Therapy Quick Guide, 2nd ed. Oxford University Press, 2012, p. 187.
163. Woehrl B., Brouwer M.C., Murr C., et al, Complement component 5 contributes to poor disease outcome in humans and mice with pneumococcal meningitis. Clin Invest 2011;121:10,3943-53.
164. Wong M., Schlaggar B.L., Buller R.S., et al, Cerebrospinal fluid protein concentration in pediatric patients: defining clinically relevant reference values. Arch Pediatr Adolesc Med 2000;154:8,827-31.
165. Yildiz O., Aygen B., Ebel D., et al, Sepsis and meningitis due to Listeria monocytogenes. Yonsei Med J 2007;48:3,433-9.
166. Yilmaz A., Izakhashti A., Price R.W., et al, Darunavir concentrations in cerebrospinal fluid and blood in HIV-1-infected individuals. AIDS Res Hum Retroviruses 2009;25:4,457-61.
167. Yilmaz A., Gisslen M., Spudich S., et al, Raltegravir cerebrospinal fluid concentrations in HIV-1 infection. PLoS One 2009;4:9,e6877,1-5.
168. Zheng C.F., Ma L.L., Jones G.J., et al, Cytotoxic CD4+ T cells use granulysin to kill Cryptococcus neoformans, and activation of this pathway is defective in HIV patients. Blood 2007;109:5,2049-57.

169. Zwijnenburg P.J., van der Poll T., Florquin S., et al, C1 inhibitor treatment improves host defence in pneumococcal meningitis in rats and mice. J Infect Dis 2007;196:1,115-23.
170. *** API TB consensus guidelines 2006: Management of pulmonary tuberculosis, extrapulmonary tuberculosis and tuberculosis in special situation. J Assoc Physicians India 2006;54,219-34.
171. *** NeuroHIV. www.clinicalcareoption.com (accesat Mai 2006).
172. *** Méningites infectieuses et méningo-encéphalites chez l'enfant et chez l'adulte. CMIT, 2008, modulul 7, item 96, 1-6.
173. *** Raport Boli Transmisibile Romania 2017. www.insp.gov.ro/cnscbt (accesat Dec 2010).
174. *** TB situation in the EU/EEA 2016. www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/tuberculosis/
175. *** Human plague - four states, 2006. MMWR 2006;55:34,940-3.
176. *** Prevention and control of meningococcal disease: recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2005;54(RR07),1-21.
177. *** SAPS II – Simplified Acute Physiology Score, calculator online. www.opus12.org/SAPS_II.html (accesat Ian 2011).

INFECȚII LOCALIZATE ALE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

Simona Alexandra Iacob, Gabriel Iacob

ABCESUL CEREBRAL

Definiție. Abcesul cerebral reprezintă o colecție purulentă bine localizată, înconjurată de o capsulă vascularizată, care se dezvoltă în interiorul parenchimului cerebral.

Istoric. Cunoștințele legate de această entitate au fost dezvoltate în special după 1800, începând cu William Macewan. Ulterior, cunoștințele anatomice au evoluat odată cu tehnicile chirurgicale de tratament și, mai recent, cu metodele imagistice. Utilizarea în diagnostic a biopsiei stereotactice cu aspirație (1974), ca și asocierile de antibiotice utilizate în prezent au scăzut mult mortalitatea în această afecțiune. Cu toate acestea, incidența și gravitatea abceselor cerebrale a revenit în ultimii 20 de ani, prin numărul tot mai mare de pacienți cu imunodeficiență, care constituie un factor de risc important pentru acest tip de neuroinfecții.

Etiologie. Etiologia abceselor cerebrale este diversă. Flora bacteriană implicată este în general mixtă, aerobă/anaerobă. În ordinea frecvenței, se întâlnesc următoarele specii microbiene, în diverse asocieri:

a) streptococi – 60-70% (specii aerobe sau anaerobe, dintre care cel mai frecvent grupul Streptococcus anginosus, un grup de streptococi comensali ai cavității orale); *b)* stafilococi – 10-15% (cel mai frecvent Staphylococcus aureus); *c)* bacili Gram negativi (cei mai frecvenți Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa și specii de Proteus) și Gram pozitivi (Listeria); *d)* anaerobi (în majoritatea cazurilor specii de Bacteroides – 20-40%), peptostreptococi, Veionella, Fusobacterium; *e)* alte etiologii (la imunodeprimați): fungi, Mycobacterium tuberculosis, Nocardia, Toxoplasma gondii. Etiologia poate fi influențată de cel puțin 2 factori: localizarea infecției primare și statusul imun.

1. Localizarea infecției primare. În tabelul I sunt prezentate corelațiile etiologice dintre infecția primară și abcesul cerebral. Se poate observa că, în majoritatea infecțiilor care constituie porți de intrare pentru abcesul cerebral, predomină speciile de streptococi aerobi și anaerobi (cu excepția infecțiilor urinare), în timp ce în cazul inoculărilor directe predomină Staphylococcus aureus.

TABELUL I Etiologia abceselor cerebrale în funcție de localizarea infecției primare [1,2,3]

Infecția primară	Etiologie predominantă
Sinusuri paranazale	Polimicrobian: streptococi aerobi și anaerobi, Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus, Bacteroides non-fragilis, Fusobacterium
Infecții otogene	Polimicrobian: specii de Streptococcus (aerobi și anaerobi), Enterobacteriaceae, Bacteroides, Pseudomonas aeruginosa
Infecții odontogene	Polimicrobian: specii de Streptococcus (grupul S. anginosus) și anaerobi (Bacteroides, Prevotella, Fusobacterium), Nocardia
Infecții urinare	Pseudomonas, Enterobacteriaceae, anaerobi (Bacteroides)
Infecții pulmonare (mai ales la bolnavii cu malformații arteriovenoase pulmonare)	Polimicrobian: streptococi aerobi și anaerobi, bacili Gram negativi aerobi și anaerobi (Prevotella, Porphyromonas, Bacteroides, Fusobacterium), Actinomyces, Nocardia
Infecții intraabdominale	Polimicrobian: streptococi aerobi și anaerobi, Enterobacteriaceae, anaerobi, Actinomyces
Endocardită	Specii de stafilococi, Streptococcus viridans, grupul HACEK*
Traumatism cranian penetrant	Polimicrobian: specii de stafilococi (S. aureus, S. epidermidis), Streptococcus pyogenes, anaerobi (specii de Clostridium), Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa
Intervenții neurochirurgicale	Polimicrobian: S. aureus, dar și alți stafilococi, Pseudomonas, Enterobacter, Propionibacterium acnes
Intervenții stomatologice	Streptococcus anginosus, Fusobacterium nucleatum
Boli congenitale cardiace	Specii de Streptococcus, S. aureus, anaerobi

* HACEK (acronim) – Haemophilus, Aggregatibacter, Cardiobacterium, Eikenella, Kingella.

2. Statusul imun. Etiologia abcesului cerebral la pacienții cu imunodepresie este diferită. [Tabelul II]. Pacienții cu defecte ale imunității

umorale pot avea abcese cerebrale cu Enterobacteriaceae, Pseudomonas și fungi. La pacienții cu defect de imunitate celulară (transplant, infecție HIV) se poate observa o predispoziție pentru fungi, bacili Gram negativi și Toxoplasma. Rareori, poate fi întâlnită Listeria monocytogenes, mai ales la pacienții aflați sub corticoterapie. Etiologia fungică este în prezent în creștere la bolnavii cu imunodeficiențe, incluzând numeroase specii (Aspergillus, Candida, Coccidioides, Histoplasma, Blastomyces). De asemenea, unele protozoare (Entamoeba histolytica, Trypanosoma cruzi, Schistosoma) sunt cauze rare de abces cerebral, în funcție de zona geografică. La nou-născuți predomină bacilii Gram negativi, iar la vârste mai mari flora este polimorfă, streptococi aerobi/anaerobi și bacilii Gram negativi. [4]

TABELUL II Etiologia abceselor cerebrale la imunodeprimați [5,6]

Cauza de imunodepresie	Etiologie
Pacienți imunodeficienți (în general)	Fungi (Aspergillus, Cryptococcus, Coccidioides immitis, Candida, Mucorales), bacili Gram negativi (Enterobacteriaceae, Pseudomonas), specii de streptococi, Toxoplasma gondii, Nocardia, Listeria monocytogenes
Pacienți cu transplant	Fungi (Aspergillus, Candida, Cryptococcus, Mucorales), Nocardia, T. gondii, bacili Gram negativi
Pacienți cu infecție HIV	T. gondii, Mycobacterium, Cryptococcus, Nocardia, L. monocytogenes, Salmonella

Epidemiologie:

Frecvența: abcesul cerebral are o incidență scăzută (0,1-1%), predomină la sexul masculin, la copii, precum și între 20-40 de ani, fiind rar după 60 de ani. Frecvența, în general redusă, se explică prin rezistența barierei hematomeningeale în fața bacteriemiilor, dar și a traumatismelor externe.

Factorii favorizanți cel mai frecvent incriminați sunt imunodeficiențele (HIV, chimioterapie, transplant, cancer), afecțiunile congenitale cardiace cu șunt, fistulele arteriovenoase pulmonare sau diverse infecții la distanță. Uneori se pot stabili factori predispozanți legați de leziuni cerebrovasculare anterioare (AVC, hematom, neoplasm). În 20-30% din cazuri poarta de intrare și factorul predispozant rămân nedecelate.

Patogenie. Abcesele cerebrale apar prin cumularea a 3 condiții: sursa de infecție, calea de propagare și accesibilitate față de o zonă cerebrală devitalizată (ischemică). În funcție de aceste 3 condiții, se produc următoarele tipuri de abcese cerebrale. [7]

1. ***Abcese cerebrale de vecinătate*** *(cele mai frecvente – 40-50%):*

– Sursa de infecție: otite, mastoidite, sinuzite, infecții dentare, osteomielita locală, flebita venelor emisare, meningita purulentă.

– Calea de propagare: prin continuitate sau propagare de la un focar de osteită, focar de tromboflebită a venelor emisare sau diploice, mai rar canalul auditiv intern.

– Localizarea cerebrală este în funcție de sursa de infecție: otita medie și mastoidita produc abcese în lobul temporal și cerebel, sinuzitele produc abcese cerebrale în lobul frontal și temporal, infecțiile dentare produc abcese în lobul frontal, iar meningita bacteriană poate produce abcese în lobul frontal și cerebel.

2. ***Abcese cerebrale hematogene*** *(25-30%):*

– Sursa de infecție este la distanță de extremitatea cefalică, cel mai frecvent fiind cardiacă (endocardite) sau pulmonară (empiem pleural, abces pulmonar, bronșiectazii, fibroză chistică) și, mai rar, plăgi infectate, infecții pelvine sau intraabdominale. Frecvent există factori predispozanți (fistulă arteriovenoasă pulmonară, cardiopatii congenitale cu șunt dreapta-stânga).

– Calea de propagare: hematogenă.

– Localizarea cerebrală: multiplă, la joncțiunea dintre substanța albă și cenușie, de obicei pe teritoriul arterei cerebrale medii; în cazul abceselor cu punct de plecare pleuropulmonar, localizarea este mai ales frontală.

3. ***Abcese cerebrale prin inoculare directă (posttraumatice)*** *(10%):*

– Sursa de infecție: plăgi craniocerebrale, fistule LCR posttraumatice. Abcesul apare imediat, la scurt timp, pe o cicatrice cerebrală posttraumatică sau în jurul unui corp străin (eschilă osoasă, glonț).

– Calea de propagare: directă.

– Localizarea cerebrală: de obicei adiacentă traumatismului.

4. ***Abcese cerebrale criptogenetice (de cauză necunoscută)*** *(15-25%):*

– Sursa de infecție nu se cunoaște, dar de obicei există factori favorizanți: congenitali (malformații arteriovenoase pulmonare, boli cardiace congenitale necianogene, defecte congenitale ale craniului), diverse proceduri efectuate recent (tratamente dentare, sclerozarea endoscopică a varicelor esofagiene etc.).

– Calea de propagare: hematogenă.

– Localizarea cerebrală: multiplă.

Anatomie patologică. Evoluția abcesului cerebral parcurge 4 stadii:

I. Encefalita presupurativă: apare printr-un ramolisment septic, mai frecvent venos, mai rar arterial.

II. Encefalita supurativă: în zona de ramolisment se constată focare purulente, neconfluente.

III. Abces colectat: colecție supurată, înconjurată de o zonă inflamatorie (periabces).

IV. Abces încapsulat: țesutul inflamator periabces se organizează într-o capsulă cu mai multe straturi, care apare în medie între 3-8 săptă-

mâni. Încapsularea abcesului este dependentă de tipul abcesului, virulența germenilor și inițierea tratamentului.

Este de remarcat existența în afara capsulei a unei zone de edem cu proliferare glială astrocitară, care explică crizele comițiale ce pot să apară după extirparea abcesului. Efectele directe datorate prezenței abcesului sunt: edemul cerebral, meningita purulentă și ventriculita.

Localizare. Topografic, abcesele cerebrale apar mai ales în substanța albă și la joncțiunea dintre scoarță și substanța albă. Substanța cenușie pare a fi mai rezistentă la infecție.

Abcesele cerebrale pot fi unice, multiloculare sau multiple (metastatice). Abcesele cerebrale se dezvoltă în general adiacent focarului infecțios. Abcesele metastatice și cele de origine necunoscută sunt parietale, frontale, sau localizate profund, paraventricular, mai ales în emisfera stângă. Localizări rare ale abceselor cerebrale sunt în: nucleii bazali, trunchiul cerebral, hipofiză.

Tablou clinic. Abcesul cerebral induce sindrom de hipertensiune intracraniană și semne neurologice de focar. Tabloul clinic este polimorf și depinde de numeroși factori: vârstă, topografie, patogenie, virulență microbiană, status imun sau diverse tratamente asociate. [8]

Debutul poate fi acut, cu crize comițiale, tulburări psihice, meningită de vecinătate, deficit motor. Alteori este insidios, cu sindrom de hipertensiune intracraniană, semne neurologice de localizare, tulburări psihice, manifestări infecțioase etc. Cefaleea rămâne simptomul cel mai frecvent relatat de pacienți (70% din cazuri).

Perioada de stare: se descriu manifestări infecțioase (febră în 50% din cazuri, frisoane); sindrom de hipertensiune intracraniană, mai accentuat decât în procesele tumorale, cu cefalee (70% din cazuri), grețuri, vărsături, modificări ale fundului de ochi mai accentuate de partea leziunii (edem papilar în 25% din cazuri, dar rar înainte de 2 ani); tulburări psihice; tulburări de conștiență (>50% din cazuri); sindrom meningeal (redoare de ceafă în 25% din cazuri); semne neurologice de localizare: crize de epilepsie, afazie, deficite motorii, afectarea nervilor cranieni etc. Semnele de localizare apar în 50% din cazuri tardiv.

Evoluție. Se poate complica cu angajare sau cu ruptura abcesului cerebral în spațiul subarahnoidian sau în ventriculii cerebrali (complicată cu meningita/ventriculita purulentă).

Diagnostic. Diagnosticul clinic are la bază manifestările descrise, în special cefaleea, asociată cu febră, tulburări ale stării de conștiență, semne de focar sau convulsii.

Investigațiile paraclinice au la bază examinarea imagistică, care reprezintă o urgență. Este de asemenea important de obiectivat focarul primar și de apreciat statusul imun al pacientului.

A.) Examene imagistice:

• Examenul CT cerebral cu contrast evidențiază leziuni unice sau multiple, cu densitate scăzută central și cu inel hiperdens periferic, eventual efect de masă. Aspectul în faza presupurativă este de zonă hipodensă slab delimitată, iar în faza de abces apar una sau mai multe imagini inelare cu conținut lichidian, cu o capsulă groasă și cu edem perilezional important. De menționat că priza de contrast poate fi redusă de corticoterapie. Examenul CT [Fig. 1] are multiple avantaje: permite identificarea sursei de infecție dacă aceasta se află în vecinătate; indică riscul de extensie a infecției spre sinusurile durale sau meningită asociată (prin prezența prizei de contrast meningeale); stabilește strategia gestului chirurgical și facilitează biopsia stereotactică; sugerează uneori etiologia (un nivel hidroaeric în abces indică germeni anaerobi); permite urmărirea postoperatorie.

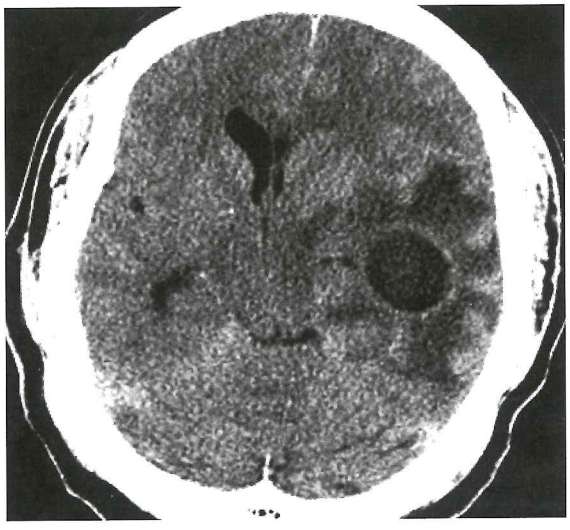


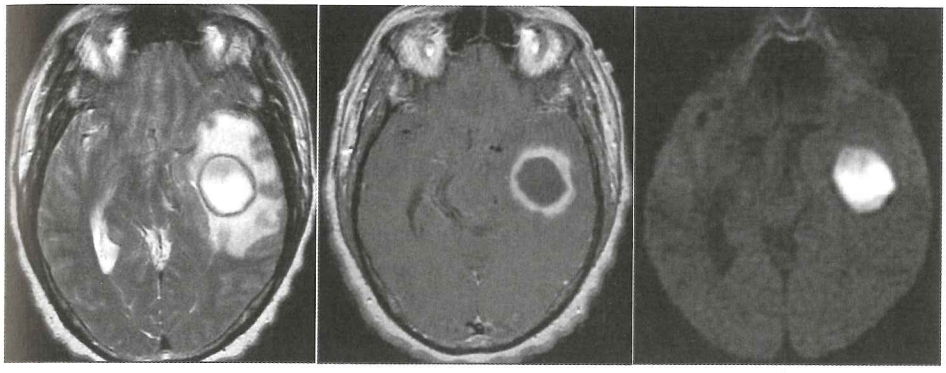
Fig. 1. Abces cerebral: CT cerebrală secțiune axială, cu contrast i.v. Se evidențiază centrul hipodens cu capsulă distinctă, subțire, iodofilă; edem perilezional, efect de masă. (Colecție Dr. Nicula Alina.)

Examenul CT nu este concludent în 1% din cazuri, când nu se poate face o distincție netă între tumoră și abces. Diferențierea de metastazele abcedate poate fi, de asemenea, dificilă. De menționat că abcesele septice urmăresc distribuția vasculară, au centru hipodens înconjurat de capsulă fină și cu contur regulat. [9]

De regulă, diminuarea taliei abcesului la investigația imagistică apare după ameliorarea clinică. Cu antibioterapie adecvată, dimensiunile

abceselor neoperate, edemul și efectul de masă se reduc după 4-10 săptămâni de tratament, iar priza de contrast nodulară scade prin tratamentul corticoterapic. Dispariția abceselor cerebrale se face în totalitate, după 6-9 luni.

• Explorarea prin RMN cerebrală identifică abcesele cerebrale cu o rezoluție mai bună decât examenul CT, mai ales în faza presupurativă. [Fig. 2]. În T1 se constată hipointensitate difuz delimitată; imaginea centrală este hipointensă (sau uneori hiperintensă din cauza infiltratului hemoragic), fiind înconjurată de o capsulă de edem cu aspect de inel izointens. În T2 se constată hiperintensitate în zona de inflamație centrală și la nivelul parenchimului edemațiat înconjurător, iar capsula este hipointensă. Utilizarea substanțelor de contrast paramagnetice (Magnevist) crește semnalul în abcesul evolutiv.



A B C

Fig. 2. Explorare RMN cerebrală într-un abces cerebral temporal. *A.* Secțiune în plan axial T2: se evidențiază leziunea cu inel periferic în hiposemnal și edem perilezional în hipersemnal. *B.* Secțiune în plan axial T1 postGd: peretele intern al leziunii este mai net trasat decât peretele extern (stadiu precoce de organizare a infecției), marcând astfel trecerea de la cerebrită la abces. *C.* Secțiune axială cu restricție de difuzie în centrul leziunii. (Colecție Dr. Nicula Alina.)

• Arteriografia cerebrală evidențiază în abcesele cerebrale: deplasări vasculare, vid vascular, imagini de tromboză arterială. În abcesele cerebeloase arteriografia relevă aspectul de hidrocefalie internă.

• Scintigrafia cerebrală este utilă mai ales în perioada de formare a focarului supurativ și în abcesele multiple. Abcesul cerebral apare ca o zonă de hiperactivitate bine delimitată la periferie, cu scăderea activității izotopice în centru („doughtnut sign"). Pentru abcesele din fosa cerebrală posterioară, valoarea informativă a scintigrafiei cerebrale este mai redusă. De asemenea, scintigrafia cerebrală rămâne postoperator pozitivă timp îndelungat.

• Radiografia craniului poate evidenția o fractură craniană, corpi străini intracranieni, un focar de osteomielită, sindrom de hipertensiune intracraniană și mai rar calcificări intracraniene ale pereților.

• Radiografia sinusurilor feței și ale stâncilor poate evidenția procese inflamatorii la aceste niveluri.

Alte investigații imagistice pot fi necesare pentru a preciza localizarea focarului primar: ecografie și CT abdominală, ecografie cardiacă, examenul radiologic pulmonar și radiografia sinusurilor.

B.) Examene de laborator:

1. *Examenele biologice uzuale* nu sunt specifice. Poate fi prezent sindromul inflamator (leucocitoză, viteză de sedimentare crescută, proteina C reactivă cu valori crescute). Este necesară aprecierea funcțiilor renale și hepatice, având în vedere tratamentul ulterior cu doze mari de antibiotice.

2. *Examenele bacteriologice* pot preciza etiologia abcesului. În acest scop sunt necesare:

– Hemocultura pe medii aerobe/anaerobe, inclusiv medii pentru mycobacterii și fungi.

– Frotiul și cultura din secrețiile focarelor infecțioase: focare ORL, focare pulmonare, secrții din plăgi etc.

– Frotiul și cultura din colecția purulentă a abcesului cerebral, obținută prin puncție/aspirație stereotactică. Această investigație reprezintă cea mai bună modalitate de diagnostic microbiologic (este necesară o recoltare atentă pentru germenii anaerobi).

– Puncția lombară poate fi periculoasă și nu aduce în general informații relevante. Modificările LCR nu sunt specifice, iar cultura LCR este pozitivă numai în cazul abceselor rupte în spațiul subarahnoidian. În plus, puncția lombară este contraindicată în sindromul de hipertensiune intracraniană. Dacă puncția lombară se poate efectua, se efectuează frotiuri și culturi bacteriene din LCR pe medii aerobe și anaerobe. Se mai pot solicita, în funcție de context, colorații și culturi pentru fungi, detecție de antigene (Criptococcus) sau de anticorpi față de virusuri neurotrope (herpesvirusuri) și Toxoplasma. Se pot solicita tehnici moleculare (polymerase chain reaction) pentru detecția în LCR de mycobacterii, virusuri sau bacterii.

3. *Examenele serologice* sunt necesare la pacientul imunodeprimat unde există suspiciunea unor abcese cu etiologii particulare (Toxoplasma, în special). De asemenea, serologia HIV se solicită la bolnavii cu factori de risc specifici: transfuzii, posibilitate de transmitere sexuală sau în cazul pacienților la care se suspectează o etiologie rară (fungi, mycobacterii).

Diagnostic diferențial. Se face cu toate procesele expansive intracraniene tumorale (tumori cerebrale primare sau metastatice), empiemul subdural, abcesul epidural, meningita bacteriană, accidentele vasculare cerebrale, encefalita acută focală necrotică (herpetică), parazitozele cerebrale, anevrismul cerebral micotic.

Tratament:

Principii generale. Abcesul cerebral reprezintă o urgență terapeutică. Este necesară o bună colaborare între infecționist, neurolog, neurochirurg și radiolog pentru a stabili un diagnostic rapid, evaluarea leziunilor, posibilitatea puncției stereotactice și necesitatea intervenției chirurgicale. Prioritară este reducerea efectului de masă concomitent cu tratamentul infecției. Pacientul necesită în cazurile medii/grave internare în secții de terapie intensivă pentru asigurarea funcțiilor vitale. Se au în vedere echilibrarea hidrică și metabolică, prevenirea complicațiilor pulmonare, renale etc., combaterea febrei și a eventualelor crize de epilepsie. Concomitent, se efectuează tratamentul porții de intrare.

Tratamentul abceselor cerebrale poate fi medical și/sau chirurgical.

I. Tratamentul strict medical

Se indică în următoarele situații:

– Durata simptomelor <2 săptămâni sau abces în stadiul presupurativ.
– Tulburări neurologice moderate sau reduse.
– Leziuni multiple, mai ales dacă abcesele sunt mici (<2,5-3 cm).
– Localizări în zone funcționale sau profunde.
– Meningită sau ependimită care evoluează concomitent.
– Răspuns clinic la tratament din prima săptămână.
– Abcesul cu Toxoplasma.

În celelalte situații sau în lipsa răspunsului terapeutic, tratamentul medical se asociază tratamentului chirurgical.

Tratamentul medical în abcesele cerebrale constă în: tratament antimicrobian, tratament patogenic (depletiv), tratament simptomatic.

a. Tratamentul antimicrobian în abcesele cerebrale. Tratamentul antimicrobian trebuie administrat urgent. Substanțele antimicrobiene (antibiotice, antifungice, antiparazitare) trebuie selectate conform următoarelor principii:

1. Să prezinte o bună penetrabilitate în abces. Din acest punct de vedere, sunt de preferat antibioticele cu greutate moleculară mică, puțin legate de proteine și lipofilice (metronidazol, rifampicină, cloramfenicol, linezolid, fluorochinolone, isoniazidă, pirazinamidă, cotrimoxazol). Deoarece sunt puține date legate de concentrarea substanțelor antimicrobiene în abces, ar trebui selectate antibioticele care pătrund în LCR la niveluri mai mari decât CMI (ideal de 10 ori valoarea CMI). [10]

2. Să atingă niveluri bactericide în abces. Pentru aceasta se recomandă antibiotice bactericide, în dozele maximale permise de insuficiențele de organ sau de riscul de neurotoxicitate. Se ține de asemenea cont că distribuția antibioticelor nu este omogenă între compartimentele SNC, iar factorii locali pot modifica eficiența tratamentului (de exemplu, pH-ul acid din abcesele cerebrale poate să scadă eficacitatea unor antibiotice). Astfel,

penicilina, deși cu penetrabilitate bună în abcese, poate fi parțial inactivată în mediul acid din abces și poate induce rezistența prin concentrațiile locale sub nivelul bactericid. [11]

3. Să fie eficiente pe etiologia presupusă. Eficiența tratamentului antimicrobian este influențată de izolarea germenilor și de posibilitatea unui tratament țintit. Tratamentul antibiotic fiind o urgență, se începe *empiric*, pe criterii de probabilitate, ținându-se cont de focarul infecțios primar. Dacă germenul poate fi izolat, tratamentul va fi ulterior *țintit*, conform antibiogramei. De la început, schema utilizată trebuie să asocieze antibiotice *sinergice* pe speciile cele mai frecvent implicate. Acestea sunt speciile de streptococi microaerofili, de anaerobi și, mai rar, S. aureus sau bacterii Gram negative facultativ anaerobe (Enterobacteriaceae). [12]. În general, speciile de streptococi răspund la doze mari de penicilină sau la cefalosporine de generația a III-a (ceftriaxonă, cefotaxim). Ceftazidimul și meropenemul sunt de preferat pentru enterobacterii sau alți bacili Gram negativi (Pseudomonas), în timp ce metronidazolul are indicație de elecție pentru speciile anaerobe penicilino-rezistente. Pentru S. aureus meticilino-rezistent se preferă vancomicina. Pentru unele antistafilococice de rezervă (linezolid, daptomicină, fosfomicină) [13], experiența este încă redusă.

Redăm mai jos principalele antibiotice și antifungice utilizate în abcesele cerebrale [Tabelul III] și schemele recomandate în funcție de focarul primar [Tabelul IV] sau în funcție de etiologia presupusă. [Tabelul V]

TABELUL III Principalele antibiotice și antifungice utilizate în abcesele cerebrale [14]

Antibiotic	Trăsături	Doză*
Penicilină G	- activă pe germeni Gram pozitivi și anaerobi; - inactivă pe mai multe specii de anaerobi întâlnite frecvent în abcesele cerebrale (Bacteroides fragilis, Porphyromonas, Prevotella); - este utilă asocierea cu metronidazolul; - penetrabilitate medie, dar care crește în cazul inflamației meningelor	12-24 mil UI/zi (2-4 mil la 4 ore, i.v.)
Ampicilină/ Sulbactam	- activă în plus pe unele specii rezistente la penicilina G (aerobe/anaerobe), inclusiv pe Listeria și Acinetobacter [15]	8/4 g/zi (2/1 g la 6 ore, i.v.)
Cefalosporine generația a III-a (Ceftazidim, Cefotaxim, Ceftriaxonă)	- active pe germeni Gram negativi și pozitivi; - penetrabilitate relativ bună în LCR și în abces, mai ales în cazul unei bariere hematomeningeale inflamate; - risc de convulsii la doze mari	Cefotaxim 12 g/zi (2 g la 4 ore, i.v.); Ceftazidim 6 g/zi (2 g la 8 ore, i.v.); Cefepim 6 g/zi (2 g la 8 ore i.v.) Ceftriaxonă 4 g/zi (2 g la 12 ore, i.v.)

Ticarcilină și Piperacilină	- active pe bacili Gram negativi și anaerobi rezistente la alte peniciline	12 g/zi (4 g la 8 ore, i.v.)
Oxacilină	- indicată numai în infecțiile cu stafilococi sensibili (specii MSSA); - pătrundere mai redusă în LCR față de penicilină	12 g/zi (2 g la 4 ore, i.v.)
Carbapeneme	- active și pe speciile de bacili Gram negativi rezistenți la cefalosporine sau secretorii de ESBL; - active și pe majoritatea speciilor de anaerobi rezistenți la penicilină; - penetrabilitate bună în LCR și abces; - risc de convulsii (imipenem)	Meropenem 6 g/zi (2 g la 8 ore, i.v.)
Daptomicină	- bactericid pe S. aureus; - penetrație redusă în LCR <5%; - experiență redusă [18]	6 mg/kg/zi doză unică, i.v.
Vancomicină	- indicată în cazul stafilococilor rezistenți (tulpini MRSA), dar acoperă și speciile de streptococi; - penetrație în LCR redusă, dar în abces foarte bună [16]	2 g/zi (1 g la 12 ore, i.v.) sau 40 mg/kg corp/zi doză de încărcare și apoi PEV continuă (perfuzia continuă poate dubla nivelul în LCR); - este necesară asocierea cu rifampicina în cazul stafilococilor
Rifampicină	- indicată în abcesele stafilococice sau pneumococice, în asocieri; - penetrație moderată, dependentă de inflamația meningelor	600 mg/zi, în asocieri (300 mg la 12 ore, p.o.)
Linezolid	- indicat în infecții cu stafilococi rezistenți (MRSA); - penetrație în LCR până la 66%; date insuficiente privind abcesele cerebrale	1 200 mg/zi (600 mg la 12 ore i.v. sau p.o.)
Fosfomicină	- bactericid pe germeni Gram negativi și pozitivi multirezistenți, în special S. aureus; - indicată în infecții cu stafilococi rezistenți (MRSA) [17]	8 g la 3 ore i.v.
Cotrimoxazol (sulfametoxazol/ trimetoprim)	- bactericid pe Gram pozitivi și negativi, inclusiv Listeria, Nocardia; - penetrație în LCR până la 50%	10 mg/kg/zi trimetoprim (divizat în 2 prize i.v. sau p.o.)
Metronidazol	- excelentă penetrabilitate, dar spectru limitat la anaerobi; - activ pe majoritatea speciilor de anaerobi rezistenți la penicilină; - neinfluențat de pH scăzut din abces; - neurotoxicitate rară, de obicei periferică, reversibilă, necorelată cu doza/durata	30 mg/kg/zi (maxim 2 g/zi, 500 mg la 4 ore, i.v.)
Cloramfenicol	- activ pe majoritatea speciilor de anaerobi rezistenți la penicilină; - activ pe germeni Gram negativi și pozitivi - excelentă penetrabilitate în LCR și în abces	4-6 g/zi (1 g la 6 ore, i.v.)

TABELUL III *Continuare*

Antibiotic	Trăsături	Doză*
Fluorochinolone	- active pe Gram pozitivi și negativi; - indicate în special în abcesele cu Salmonella; - penetrabilitate moderată în LCR, dar mai bună în abces; - riscul unor reacții neurologice secundare (rar)	Ciprofloxacin 1,2 g/zi (400 mg la 8 ore i.v. sau 750 mg la 12 ore p.o.)
Amfotericina B	- activă pe Candida, Cryptococcus *și* Mucorales	Amfotericină 0,6-1 mg/kg/zi sau Amfotericină lipozomală 3 mg/kg/zi, infuzie unică
Fluconazol	- activ pe Candida, Cryptococcus, Histoplasma; - inhibitor de citocrom P450 (interacțiuni medicamentoase multiple)	400 mg/zi, i.v.
Voriconazol	- activ pe Aspergillus, Candida; - inhibitor de citocrom P450 (interacțiuni medicamentoase)	doza de încărcare 12 mg/kg/zi, apoi 8 mg/kg/zi (6 mg/kg/zi la 12 ore în prima zi, i.v., apoi 4 mg/kg la 12 ore, i.v.)

* Dozele sunt variabile în funcțiile de funcția hepatică și renală. Dozele mari în cazul betalactaminelor, al metronidazolului, al inhibitorilor de betalactamaze și al fluorochinolonelor pot crește riscul de convulsii.

TABELUL IV Scheme de tratament empiric în abcesele cerebrale în funcție de infecția primară [3]

Sursa de infecție posibilă	Tratament antibiotic*
Necunoscută	cefalosporine gen. III + Metronidazol (sau Meropenem sau Cloramfenicol)
Otită medie sau mastoidită	cefalosporine gen. III (sau Ampicilină/Sulbactam) + Metronidazol ± Penicilină
Sinuzită paranazală	cefalosporine gen. III (Cefotaxim) + Metronidazol
Infecții dentare	Penicilină + Metronidazol sau Amoxicilină/Sulbactam
Traumatism sau intervenție neurochirurgicală	Vancomicină (Linezolid) + cefalosporine gen. III + Metronidazol sau Vancomicină + Meropenem
Cardiopatie congenitală cianogenă	cefalosporine gen. III (sau Ampicilină/Sulbactam) + Metronidazol
Abces pulmonar	Cefalosporine gen. III + Metronidazol
Endocardită bacteriană	valve native: Ampicilină + Gentamicină sau cefalosporine gen. III + Vancomicină; valve protetice: Vancomicină + Gentamicină
Consum de droguri	Vancomicină + Ceftazidim
Infecție intraabdominală	cefalosporine gen. III sau Meropenem

* Cefalosporine gen. III (Ceftriaxonă, Cefotaxim, Ceftazidim); Meropenem poate înlocui cefalosporinele gen. III, dacă nu sunt asociați alți factori de risc convulsivant. [20]

TABELUL V Scheme de tratament empiric în abcesele cerebrale în funcție de etiologia presupusă [15]

Specia	Antibiotic
Streptococi	Penicilină G, cefalosporine gen. III (Ceftriaxonă), Amoxicilină
Fusobacterium	Penicilină G, Metronidazol
Alți anaerobi	Metronidazol, Cloramfenicol, Ampicilină/Sulbactam
Enterobacteriaceae	Cefalosporine gen III, Cotrimoxazol, fluorochinolone, Meropenem, Aztreonam
Pseudomonas	Ceftazidim, fluorochinolone, Piperacilin
S. aureus	Vancomicină (S. aureus meticilino-rezistent) sau Oxacilină (S. aureus sensibil la meticilină)
Nocardia	Cotrimoxazol, fluorochinolone, cefalosporine gen. III, Meropenem
Listeria monocytogenes	Ampicilină, Cotrimoxazol
Actinomyces	Penicilină G
Aspergillus, Mucor	Amfotericină B
Candida	Amfotericină B, Fluconazol
Cryptococcus	Amfotericină B, Fluconazol
Toxoplasma	Pirimetamină + Sulfadiazină
Mycobacterii	Isoniazidă, Rifampicină, Etambutol, Pirazinamidă

Durata tratamentului antibiotic este de 6-8 săptămâni sau mai puțin dacă se intervine și chirurgical. [20]. Calea de administrare este inițial intravenoasă sau intraventriculară, urmată de tratament oral, care poate fi prelungit încă 2-3 luni. Tratamentul trebuie monitorizat imagistic, iar durata poate fi variabilă în funcție de evoluție.

b. Tratamentul patogenic. Este în principal antiedematos și presupune ameliorarea presiunii intracraniene, utilizând manitol, furosemid, corticosteroizi, hiperventilația controlată. Utilitatea corticoterapiei este controversată, fiind în general destinată cazurilor cu edem important ce induce efect de masă. În același timp, corticoterapia scade penetrabilitatea antibioticului în LCR, formarea de colagen și răspunsul glial. Studiile experimentale pe animale au indicat valori similare de mortalitate la animale care au primit sau nu corticoterapie.

Tratamentul profilactic al convulsiilor este necesar în stadiile inițiale și ulterior încă 3 luni postoperator. În criza convulsivă se administrează lorazepam 1 mg și ulterior anticonvulsivante profilactic (difenilhidantoină sau carbamazepine). Sistarea tratamentului anticonvulsivant este decisă de neurolog în funcție de evoluție și EEG.

II. Tratamentul chirurgical

Intervenția chirurgicală se apreciază pentru fiecare caz în parte, fiind de evitat în faza de encefalită, când poate declanșa hemoragii.

Indicațiile chirurgicale în abcesul cerebral:

– abces voluminos, cu efect de masă, dispus în vecinătatea ventriculului; tulburări neurologice importante; risc de ruptură;

– eficacitate scăzută a tratamentului medical;

– prelevare bacteriologică în scop diagnostic;

Tratamentul chirurgical permite decompresiunea imediată (mai ales în caz de efect mare de masă), precizează diagnosticul bacteriologic și histologic, reduce durata antibioterapiei.

Metode chirurgicale:

Puncție și aspirație stereotactică ghidată CT/RMN. Este tehnica de elecție, indiferent de statusul imun al pacientului și de momentul evoluției și este mai puțin invazivă. Poate preciza diagnosticul bacteriologic și histologic (metastaze sau tumori abcedate); permite intervenția în abcesele mari dispuse în zone funcționale (periventricular sau profund), evitând astfel sechele anatomice ce pot apărea după excizia clasică; reduce crizele de epilepsie și deficitele motorii postoperatorii. Contraindicațiile metodei: tulburările de coagulare, meningita concomitentă.

Excizia chirurgicală prin craniotomie. Este tehnica clasică, prin care se face ablația abcesului în totalitate, a capsulei și a țesutului cerebral periabces, de preferință după precizarea topografiei ultrasonografic intraoperator. Această metodă se pretează în:

– abcesele cerebrale unice sau multiple, accesibile chirurgical;

– abcesele multiloculare dificil de sterilizat prin aspirație;

– abcesele cu fungi (eficacitatea tratamentului strict antifungic este limitată);

– abcesele cerebrale posttraumatice cu retenție de corpi străini;

– abcesele cu fistulă durală (previne recidivele).

Dezavantajele acestei metode chirurgicale sunt legate de riscul operator (mortalitate ridicată) și sechelele postoperatorii (crizele de epilepsie și deficitele motorii, hidrocefalia internă, ventriculita).

Indiferent de tehnica folosită, administrarea de antibiotice în cavitatea abceselor, intraoperator, este controversată: în cazul abceselor fungice, antifungicele sunt foarte toxice, iar în abcesele cerebrale bacteriene, antibioticele administrate local pot difuza în țesutul cerebral adiacent în doze mari, unele dintre acestea putând declanșa crize de epilepsie.

Urmărirea bolnavului postoperator se face cu examene CT/RMN repetate. În cazul evoluției favorabile, în 1-4 săptămâni scad dimensiunile leziunii, edemul și efectul de masă. În cazurile cu focar infecțios primar cunoscut, abordarea chirurgicală a acestuia se va face după rezolvarea chirurgicală a abcesului cerebral.

Evoluție. Evoluția abcesului cerebral se monitorizează clinic și imagistic. În cazul pacienților cu tratament medical, ameliorarea clinică o precedă pe cea radiologică. Ameliorarea la examenul CT cerebral este

observată între 1-4 săptămâni, iar rezoluția completă poate dura până la 1 an.

Prognostic. Abcesul cerebral este letal în lipsa tratamentului. În cazul tratamentului, riscul de deces este totuși de 30%. Riscul este scăzut <10% dacă tratamentul a fost rapid instituit, dar poate ajunge până la 80% în unele complicații (ruptura abcesului).

Prognosticul este condiționat de:

– durata simptomelor: la o durată <7 zile răspunsul la tratamentul antibiotic poate fi favorabil comparativ cu abcesele vechi;

– statusul neurologic la internare: starea de comă are prognostic rezervat, ca și evoluția rapidă a simptomatologiei;

– agentul etiologic – etiologia fungică are prognostic rezervat;

– vârsta pacientului – prognostic rezervat la vârstnici, sugari, nounăscuți;

– numărul și topografia abceselor: prognostic rezervat pentru abcesele multiple, în localizările profunde, de trunchi cerebral, în cele multiloculate, în cele dispuse periventricular;

– tratamentul țintit și antibioticele administrate (penetrabilitate, concentrație bactericidă în abces, rezistențe etc.);

– statusul imun al pacientului.

Într-un studiu recent, extins, mortalitatea a fost asociată în special cu infarctul cerebral, ventriculita, coma, hidrocefalia și, într-o măsură mai mică, cu coinfecția HIV. [21]

În cazul tratamentului chirurgical prognosticul este legat de:

– momentul intervenției chirurgicale;

– calitatea tehnicii chirurgicale folosite, fiind de preferat aspirația stereotactică a abceselor multiple; într-un studiu recent, evoluția a fost favorabilă în abcesele tratate stereotactic în 81% din cazuri; prognosticul nefavorabil în aceste cazuri a fost influențat de vârstă, imunodeficiență, răspândirea hematogenă; [22]

– accidentele intraoperatorii, de exemplu ruptura intraventriculară a abceselor cerebrale;

– eventualele complicații postoperatorii: hematom în patul operator, edem cerebral reactiv, ramolisment cerebral, meningoencefalită, ventriculită etc.

Sechelele neurologice depind atât de starea neurologică a pacientului la internare, cât și de tehnica utilizată. Riscul crizelor epileptice apare mai ales la bolnavii cu sechele anatomice vizibile pe CT/RMN.

În prezent, sunt încă multe incertitudini în planul terapeutic al abcesului cerebral, îndeosebi cele legate de durata tratamentului, necesitatea unei urmăriri radiologice, rolul corticoterapiei și al duratei tratamentului anticonvulsivant. Prezentăm mai jos planul sumar al managementului pacienților cu suspiciune de abces cerebral. [Fig. 3]

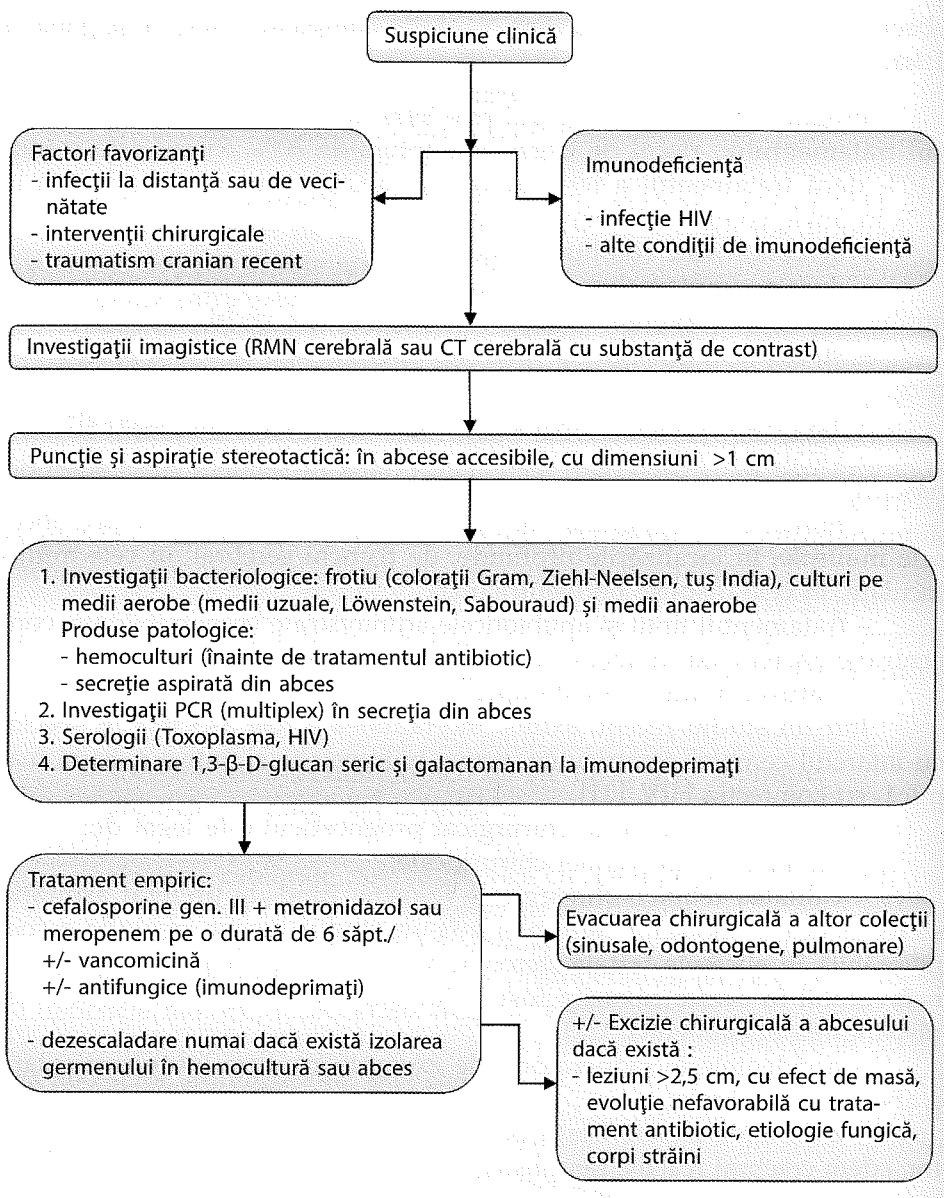


Fig. 3. Managementul pacienților cu suspiciune de abces cerebral.

ABCESUL CEREBRAL LA IMUNODEPRIMAȚI

Pacienții cu imunodeficiențe celulare (infecție HIV, hemopatii maligne, neoplazii, status post-transplant, chimioterapie etc.) pot prezenta abcese cerebrale cu etiologie particulară fungică, Nocardia, Toxoplasma

sau mycobacterii. Prezentăm mai jos câteva particularități legate de acest tip de abcese.

1. Abcesul cerebral fungic

Generalități. Numeroase specii de fungi pot produce abcese cerebrale. Poarta de intrare o reprezintă infecțiile sinuzale, osteomielite de vecinătate, infecțiile asociate unor corpi străini (tubulatură de șunt) sau traumatismelor craniene. Factorii de risc sunt cel mai frecvent legați de imunodeficiențe prin hemopatii maligne, chimioterapie pentru cancer, transplant, infecția HIV. Abcesele fungice prezintă un tablou clinic clasic. Cel mai frecvent se observă febră, convulsii și manifestări de accident vascular cerebral. Diagnosticul poate să fie dificil datorită răspunsului inflamator redus la acești bolnavi.

Astfel, parametrii inflamatori, edemul și intensitatea semnalului la examenul CT sunt reduse. Hemoculturile pot să fie pozitive în infecțiile cu Candida, Criptococcus, Histoplasma și, mult mai rar, în infecțiile cu Aspergillus. Puncția lombară trebuie efectuată cu prudență datorită hipertensiunii intracraniene asociate. LCR prezintă unele modificări citochimice (glicorahie scăzută, celularitate moderată), iar culturile sau determinările de antigene sunt uneori pozitive. Detecția de 1,3-β-D-glucan seric în infecțiile fungice invazive sau de galactomanan în aspergiloza invazivă are o sensibilitate și specificitate de 76%, respectiv 85%. [23]. Dacă determinările pentru β-glucan sunt pozitive se poate începe tratamentul antifungic empiric. [24]. În cazul în care investigațiile microbiologice eșuează este necesară biopsia cerebrală.

Toate abcesele cerebrale se tratează chirurgical și medical. Tratamentul antifungic având o toxicitate ridicată trebuie bine motivat. Amfotericina B și mai ales forma lipidică mai puțin toxică (Ambisome) reprezintă antifungicul de elecție pentru majoritatea infecțiilor fungice invazive (Candida, Blastomyces, Coccidioides, Cryptococcus și Histoplasma), în ciuda pătrunderii destul de reduse a acesteia în spațiul subarahnoidian.

Pentru Aspergillus, voriconazolul este cel puțin la fel de eficace. Voriconazolul realizează niveluri LCR mai ridicate decât nivelurile plasmatice, dar are și numeroase interferențe medicamentoase datorită acțiunii asupra citocromului P450. Flucitozina pătrunde de asemenea în LCR și acționează sinergic cu amfotericina B. [25]. Tratamentul intracavitar cu amfotericină B poate îmbunătăți prognosticul fără a mări riscul efectelor adverse. Tratamentul preconizat în abcesele fungice este indicat în tabelele III și V. Mortalitatea este ridicată.

Abcesul cerebral cu Aspergillus. Aspergillus produce cele mai frecvente infecții fungice la pacienții imunodeprimați. Este vorba în majoritate de infecții invazive, iar specia cel mai frecvent întâlnită este A. fumigatus. În mod caracteristic, Aspergillus are tropism vascular, iar leziunile

de abces se însoțesc de zone de infarct sugestive. LCR nu este caracteristic. Evoluția este rapidă. Tratamentul are la bază amfotericina B (sistemic și intracavitar) sau voriconazol.

Abcesul cerebral cu Candida. Determinările neurologice în candidozele diseminate sunt variate (meningită, complicații vasculare, microabcese și, rar, abces unic). Poarta de intrare poate fi o infecție de cateter. Microabcesele sunt greu de vizualizat pe CT și chiar la RMN, dar culturile efectuate din LCR pot fi pozitive. Sunt folosite în tratament cu amfotericina B sau fluconazolul ca alternativă.

Abcesul cerebral cu specii de Mucor. Fungii din ordinul Mucorales invadează de obicei sinusurile paranazale și apoi creierul. Factorul de risc este disfuncția neutrofilelor (diabet, corticoterapie, citostatice și mai puțin infecția HIV). Abcesul cerebral este de obicei frontal, însoțit de tromboflebită cerebrală (frecvent tromboflebită de sinus cavernos). Diagnosticul necesită biopsie. Amfotericina B este tratament de elecție. Mortalitatea este foarte ridicată.

Abcesul cerebral cu Cryptococcus neoformans. Meningoencefalita este principala formă de neuroinfecție cu Criptococcus la imunodeprimați, în timp ce abcesele cerebrale sunt neobișnuite, fiind însoțite de meningită. Diagnosticul este ușurat de prezența fungilor în LCR evidențiați prin colorații cu tuș India, culturi pe mediul Sabouraud, detecție de antigene specifice. Tratamentul de elecție este tot cu amfotericină.

2. Abcesul cerebral cu Mycoplasma tuberculosis

Este extrem de rar. Trebuie deosebit de tuberculom, care nu reprezintă un abces propriu-zis, fiind format dintr-un un țesut inflamator granulomatos cu celule specifice epitelioide și gigante. Abcesul TB conține o colecție de puroi care găzduiește numeroase mycobacterii, fiind înconjurat de țesut granulomatos. Este unic; se presupune că apare în evoluția spre necroză cazeoasă și lichefacție a unui tuberculom. Apare la pacienții cu imunodeficiență, în special prin infecție HIV. La pacienții cu HIV evoluează mai lent. Diagnosticul este suspectat în condiții de imunodeficiență severă, la pacienți provenind din zone endemice de TB, eventual cu alte forme de TB asociate. Este necesară biopsia cerebrală, întrucât nu sunt aspecte patognomonice imagistice, iar LCR nu are modificări caracteristice. Tratamentul este obligatoriu chirurgical, asociat cu cel tuberculostatic.

3. Abcesul cerebral cu Nocardia

Speciile de Nocardia fac parte din ordinul *Actinomycetales*; au asemănări de structură cu mycobacteriile dar au un perete format de peptidoglican, ceea ce la face sensibile la betalactamine. Sunt specii saprofite: germenii se află în sol și se transmit pe cale respiratorie. Factorul

de risc cel mai important este imunodeficiența. Manifestările clinice nu sunt specifice. Leziunile sunt cutanate (inoculări traumatice), pulmonare, cerebrale sau diseminate; este frecventă evoluția spre abcedare. Abcesul cerebral poate să apară ca leziune izolată, fără alte determinări sau în formele de nocardioză diseminate. Poate fi unic sau multiplu. Se manifestă cu semne de hipertensiune intracraniană cu evoluție foarte lentă. Diagnosticul este microbiologic, prin analiza puroiului extras prin stereotaxie sau după evacuarea chirurgicală. Germenul este evidențiat în colorație Ziehl-Neelsen (modificată) sau Gram (Gram pozitiv cu aspect filamentos). Tratamentul de elecție în nocardioză este cu cotrimoxazol (trimetoprim 10-15 mg/kg/zi timp de 12 luni); sunt active și carbapenemele, cefalosporinele (ceftriaxonă, cefepim), fluorochinolonele și linezolidul, toate, în diverse asocieri. Durata tratamentului antibiotic este de 12 luni pentru a evita recăderile. Tratamentul chirurgical este obligatoriu. Mortalitatea este ridicată, fiind de 30% la pacienții cu imunodeficiențe, chiar în condiții de tratament. În lipsa tratamentului, mortalitatea este de 100%.

4. Abcesul cerebral cu Toxoplasma

Toxoplasma gondii este cea mai frecventă cauză de abces cerebral la bolnavii imunodeprimați. Debutul este insidios, cel mai frecvent cu cefalee, apoi semne de focar și comă. Evoluția este, de asemenea, lentă (săptămâni). Localizarea cea mai frecventă este în ganglionii bazali, dar de regulă sunt determinări cerebrale multiple, cu aspect imagistic de abces cerebral, fără aspecte patognomonice. Diagnosticul are la bază imunodeficiența celulară severă (CD4 <100 celule/mm^3), serologia pozitivă pentru Toxoplasma sau alte determinări specifice (corioretinita). Biopsia cerebrală poate fi necesară pentru a face diferența de limfomul cerebral sau abcesele de altă etiologie. Pentru a evita diagnosticul invaziv prin biopsie se poate începe tratamentul empiric cu pirimetamină și sulfadiazină, cu evaluare imagistică ulterioară.

5. Abcesul cerebral cu Entamoeba histolytica

E. histolytica este un protozoar parazit răspândit în anumite zone endemice, în special în țările tropicale. Formele invazive de infecție pot conduce la abcese hepatice și mai departe, în mod excepțional, la abcese cerebrale (<0,1% din abcesele hepatice). Diagnosticul are la bază biopsia cerebrală. Protozoarul poate fi detectat și în scaun (microscopic, detecție de antigene, PCR). Tratamentul este cu metronidazol (740 mg la 8 ore, i.v.).

În prezent sunt încă multe incertitudini în planul terapeutic al abcesului cerebral, îndeosebi cele legate de durata tratamentului, necesitatea unei urmăriri radiologice, rolul corticoterapiei și al duratei tratamentului anticonvulsivant.

EMPIEMUL SUBDURAL

Definiție. Empiemul subdural este o colecție purulentă focală, localizată între dura mater și arahnoidă. Este în general secundar unei infecții de vecinătate din sfera ORL.

Etiologie. Etiologia empiemelor subdurale este polimicrobiană, fiind în general cea întâlnită în sinuzite și otite. În 50% din cazuri sunt întâlniți streptococi aerobi și anaerobi. Etiologia variază cu poarta de intrare. În empiemele posttraumatice predomină stafilococii (S. aureus sau stafilococi coagulazo-negativi), în empiemele postinfecții dentare predomină anaerobii, iar în empiemele secundare otitelor, Pseudomonas aeruginosa și alți bacili Gram negativi aerobi/anaerobi. La copii se izolează mai ales Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis. În 34% din cazuri empiemul este steril.

Epidemiologie. Empiemul subdural este mai rar decât abcesul cerebral. Frecvența raportată la abcesul cerebral este în medie de 1:7. Empiemul subdural apare la orice vârstă, dar mai ales la adolescenți și tineri și predomină la sexul masculin.

Patogenie. Empiemul subdural este în cele mai multe cazuri o complicație a unui focar infecțios ORL (sinuzal, otic). Din punct de vedere patogenic, există 3 modalități de producere: prin inoculare directă, prin propagarea infecției de la o supurație de vecinătate sau metastatic, de la focarul infecțios aflat la distanță.

1. Empiemul subdural produs prin inoculare directă poate fi:

– posttraumatic (plăgi craniocerebrale);

– secundar abceselor cerebrale care se rup spontan extracerebral;

– iatrogen: după drenajul chirurgical al abceselor cerebrale sau prin defect de tehnică în timpul intervențiilor chirurgicale din spațiul subdural.

2. Empiemul subdural de vecinătate poate fi adiacent infecțiilor ORL (sinuzite frontale, sfenoidale, maxilare, etmoidale, otomastoidite), infecțiilor orbitare, dentare, osoase și amigdaliene, tromboflebitelor de sinus longitudinal superior sau lateral sau abceselor cerebrale.

3. Empiemul subdural metastatic se produce prin propagare de la o infecție aflată la distanță, fie respiratorie (abcese pulmonare, empieme pleurale), fie cutanată, meningeală sau sistemică.

Localizare. Localizarea este uni- sau bilaterală, fie la suprafața emisferei cerebrale, fie interemisferic, bazal sau în fosa cerebrală posterioară.

Tablou clinic. Pacienții cu empiem subdural prezintă cel mai frecvent cefalee, febră, deficit neurologic și redoare de ceafă. În timp, se dezvoltă semne de hipertensiune intracraniană. Debutul este brusc, mai rar există o perioadă de latență de până la 14 zile. În perioada de stare se constată: alterarea stării de conștiență, sindrom de hipertensiune intracraniană (cefalee, vărsături, bradicardie, edem papilar; în empiemele cu debut acut apare numai cefalee), sindrom neurologic de localizare (deficite motorii și de sensibilitate, crize de epilepsie focalizate sau generalizate, tulburări de vorbire, paralizii de nervi cranieni, hemianopsie), sindrom meningeal, tulburări psihice (sunt frecvente, apar ca expresie a endotoxinemiei bacteriene, a sindromului de hipertensiune intracraniană sau a edemului cerebral).

Este de remarcat că multe manifestări clinice sunt tributare tromboflebitei secundare a venelor cerebrale și/sau a sinusurilor venoase cerebrale.

Evoluție. Evoluția empiemului subdural poate fi supraacută, acută, subacută, cronică, în funcție de etiologie, reactivitatea organismului sau tratamentul cu antibiotice instituit.

Complicații. Complicațiile empiemului subdural sunt meningoencefalita purulentă, tromboza de vene corticale și abcesul cerebral. Abcesul cerebral poate evolua concomitent cu empiemul subdural sau îl poate genera prin fisurarea abcesului în spațiul subdural.

Prognostic. Prognosticul în empiemul subdural este condiționat de forma clinică de empiem, de starea de conștiență de la internare (pacienții internați în comă au risc de deces >50%), topografia leziunii, etiologie, supurațiile coexistente, statusul imun al bolnavului, complicații, rapiditatea intervenției chirurgicale. *Mortalitatea* variază între 10-20%. Tromboza cerebrală asociată și abcesul cerebral cresc mortalitatea. De asemenea, pot apărea sechele postoperatorii: crize de epilepsie postoperator (34%), deficite motorii reziduale. (17%)

Diagnostic. Orice pacient cu infecții ale extremității cefalice asociate cu cefalee (sau semne de hipertensiune intracraniană), semne de focar și semne meningeale trebuie suspectat de empiem subdural. Confirmarea diagnosticului se face imagistic, iar etiologia se poate preciza numai după intervenția chirurgicală.

Investigații paraclinice. Examenul LCR în empiemul subdural nu este sugestiv în absența meningitei. Aspectul LCR este clar, cu pleiocitoză moderată cu predominanța polimorfonuclearelor, glicorahia este normală, albuminorahia crescută, iar cultura este sterilă. De menționat că puncția lombară este contraindicată în general (riscul de angajare este mare).

Examenul puroiului obținut după intervenția chirurgicală (frotiu și culturi pe medii aerobe și anaerobe) este esențial pentru stabilirea etiologiei.

Examenul CT cerebral indică: leziuni hipodense dispuse extracerebral, dar mai dense decât LCR [Fig. 4], cu priză de contrast a membranei mediale, cu efect de masă important, deplasarea sistemului ventricular și ștergerea cisternelor bazale. Localizarea bazală sau interemisferică a empiemului este rară. Examenul CT evidențiază și eventuale leziuni osoase. Uneori, examenul CT poate fi normal!

Explorarea RMN cu Gadolinium identifică infecția subdurală sub tabla internă craniană, ca o colecție bine delimitată, cu hipersemnal periferic. RMN cerebrală poate evidenția „linia ependimală pială", care exprimă interesarea parenchimului adiacent prin tromboflebita corticală asociată, dar și infecția de vecinătate asociată. RMN poate diferenția colecțiile sterile de empiem.

Arteriografia cerebrală evidențiază o zonă avasculară, dispusă pe convexitatea emisferei cerebral, cu deplasarea axului median al creierului. În formele interemisferice apare o zonă avasculară dispusă între coasa creierului și fața internă a emisferei cerebrale.

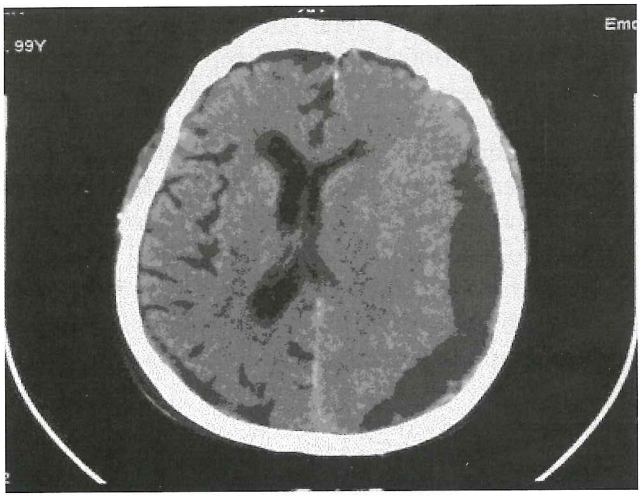


Fig. 4. CT cerebrală. Empiem subdural: colecție hipodensă emisferă stângă cu marcat efect de masă (deplasarea sistemului ventricular controlateral). (Colecție Dr. Nicula Alina.)

Diagnostic diferențial. Empiemul subdural trebuie diferențiat de meningoencefalită, de tromboflebite cerebrale, de procese înlocuitoare de spațiu, dintre care abcesul cerebral și abcesul extradural sunt pe prim plan.

Tratament. Tratamentul de bază este chirurgical. Empiemul subdural este o urgență chirurgicală.

Tratamentul chirurgical constă în craniotomie largă, ce oferă posibilitatea evacuării colecției purulente în totalitate, rezecție durală, îndepărtarea cu grijă a falselor membrane de la suprafața cortexului pentru evitarea infarctizărilor posibile și drenaj cu lavaj abundent al spațiului subdural; se poate preleva, de asemenea, puroi pentru examenul bacteriologic.

Tratamentul medical constă în tratamentul specific al focarului infecțios primar. Antibioterapia se face inițial empiric, în funcție de etiologia presupusă, legată de sursa de infecție [Tabelul VI], sau țintit, după prelucrarea puroiului evacuat. Antibioticele se administrează 3-6 săptămâni. Se evită introducerea antibioticelor în spațiul subdural.

TABELUL VI Tratamentul antibiotic în empiemul subdural în funcție de sursa de infecție sau vârstă [26]

Sursa de infecție	Tratament
Sinuzită paranazală, otită medie sau mastoidită	Cefalosporină gen. III + Metronidazol +/- Penicilină antistafilococică
Traumatisme	Cefalosporină gen. III + Vancomicină
Infecții dentare	Cefalosporină gen. III + Metronidazol
Copil, sugar	Cefalosporină gen. III +/- Vancomicină

ABCESUL EPIDURAL (EXTRADURAL) CRANIAN

Definiție. Abcesul epidural cranian este o colecție purulentă dezvoltată în spațiul epidural, între dura mater și tabla internă a calotei craniene.

Etiologie. Etiologia abceselor extradurale este polimorfă: anaerobi, streptococi, stafilococi, bacili Gram negativi. Uneori culturile rămân sterile.

Patogenie. Abcesele extradurale sunt rare, exceptând cazurile în care se asociază cu empiemele subdurale sau cu abcesele cerebrale extinse. Apar mai ales la sexul masculin.

Din punct de vedere patogenic, abcesele extradurale se clasifică în:

– abcese extradurale adiacente: sursa de infecție este în vecinătate (infecții otice, sinuzale, osteomielită), iar propagarea infecției se face prin continuitate, pe cale venoasă, prin tromboflebită retrogradă;

– abcese extradurale posttraumatism cranian;

– abcese extradurale metastatice (foarte rare); acestea implică în patogenie un focar primar supurativ asociat cu tromboflebita locală.

Tablou clinic. Debutul este de obicei necaracteristic, predomină cefaleea și febra. În perioada de stare există de regulă febră, sindrom meningeal și semne de hipertensiune intracraniană asociate semnelor de infecție ale focarului primar. Manifestările neurologice sunt moderate, iar efectul de masă este rar.

Investigații paraclinice. Examenele de laborator corespund infecției asociate: VSH crescută, hiperleucocitoză.

Examenul CT cerebral și explorarea prin RMN cerebrală confirmă diagnosticul și precizează topografia leziunii. Prezența capsulei cu contrast periferic, deși nu este patognomonică, este frecvent observată în abcesul epidural. De asemenea, se poate observa osteomielita, ca poartă de intrare.

Tratament. Este mixt: chirurgical (permite evacuarea colecției purulente) și medical (antibioterapie). Tratamentul antibiotic este asemănător celui descris la empiemul subdural.

ABCESUL EPIDURAL SPINAL

Definiție. Abcesul epidural spinal este o colecție purulentă, dispusă în spațiul epidural paraspinal.

Epidemiologie. Abcesele epidurale constituie 2/3 din infecțiile spinale. Apar la orice vârstă, mai ales la copii și în decadele 5-7, fiind frecvente la ambele sexe. Predomină la bolnavii cu rezistență scăzută la infecții (diabetici, alcoolici sau pacienți neoplazici).

Etiologie. Etiologia este de obicei monomicrobiană (90%) și rar polimicrobiană. Se pot întâlni: stafilococi (S. aureus, în cele mai multe cazuri 60-90%, și rar S. epidermidis), streptococi aerobi și anaerobi (18%); germeni Gram negativi aerobi (Escherichia coli, Pseudomons aeruginosa), rar Mycobacterium tuberculosis, paraziți (Echinococcus).

La bolnavii imunodeprimați se mai pot întâlni: salmonele, brucele, E. coli, Pseudomonas, fungi (Aspergillus). Uneori, în abcesele epidurale spinale, culturile rămân sterile.

Patogenie. Spațiul epidural conține țesut conjunctiv areolar, grăsime, vase limfatice, artere, o rețea extinsă de plexuri venoase și rădăcinile nervilor spinali. Spațiul epidural comunică cu spațiul paravertebral prin foramina intervertebrală, iar superior se oprește la foramina magnum. Infecțiile se pot răspândi în spațiul epidural spinal prin următoarele căi:

– însămânțare hematogenă de la un focar septic periferic, care poate fi respirator, endocardic, abdominopelvin, genitourinar; răspândirea se face prin plexurile venoase paravertebrale;

– continuitate de la infecții de vecinătate: osteomielită vertebrală, supurații paravertebrale, escare de decubit suprainfectate sau alte infecții cutanate (de exemplu, secundare consumului i.v. de droguri);

– însămânțare directă, având poarta de intrare plăgi spinale posttraumatice, puncții intrarahidiene și paravertebrale, intervenții chirurgicale spinale (excepțional și intervenții chirurgicale abdominale).

Localizare. La adulți, abcesele epidurale apar cel mai frecvent în regiunea toracală (50-80%) și mai rar lombar sau cervical. La copii, abcesele epidurale sunt mai frecvente cervical și lombar. În general sunt interesate 4-5 segmente vertebrale și, foarte rar, chiar întreg sacul dural. De obicei, abcesele epidurale spinale hematogene sunt posterioare, iar cele secundare unei osteomielite sau tuberculoze vertebrale sunt anterioare. Rar abcesele epidurale spinale sunt circumferențiale.

Factori de risc. Utilizarea de droguri i.v., imunodeficiențe (neoplazii, diabet, transplant etc.), acupunctură, analgezie epidurală, hematom posttraumatic.

Evoluție. Abcesul poate evolua acut sau cronic, inițial cu durere și febră, ulterior cu paralizie sublezională.

Complicații. Colecția epidurală poate conduce la disfuncția medulară prin următoarele mecanisme: compresie mecanică (colecție purulentă și edem), tromboză a arterelor și venelor spinale cu afectarea vascularizației intrinseci medulare sau vasculită.

Tablou clinic. Se instalează acut (ore-zile), în special în formele hematogene, sau cronic (luni) în formele prin contiguitate. Semnele clinice asociază: sindrom infecțios (febră, frisoane); sindrom de compresiune radiculară (durere radiculară), sindrom de compresiune medulară (deficit motor, tulburări de sensibilitate, disfuncții sfincteriene).

În formele *acute,* întâlnim:

– în cazul *abceselor hematogene:* manifestări locale (durere, contractură), febră, cefalee, stare confuzională, redoare de ceafă;

– în cazul *abceselor prin contiguitate:* predomină durerea locală și semnele focale (durere la percuție, tumefacția medio- sau paraspinală).

În formele *cronice:* manifestările sistemice sunt reduse, febra poate lipsi, iar tulburările neurologice sunt frecvente.

• Aspecte particulare:

– în abcesul epidural cervical: tulburări respiratorii, paraplegie flască de la debut, sindrom meningeal;

– în abcesul epidural toracal: dureri abdominale;

– în abcesele epidurale lombare se constată dureri la nivelul membrelor inferioare.

Diagnostic. Prezența unui focar infecțios asociat cu durere radiculară și deficit neurologic ridică suspiciunea unui abces spinal. Investigațiile imagistice precizează diagnosticul.

Investigații paraclinice. [Fig. 5]. Investigațiile imagistice sunt esențiale în decelarea focarului infecțios primar și a metastazelor septice.

Explorarea prin RMN se realizează nativ și cu contrast (Gadolinium) și constituie investigația paraclinică de elecție. La RMN se pot aprecia extensia longitudinală și paraspinală a supurației, topografia leziunii în plan transversal și modificările osteomielitice ale corpului vertebral.

Aspectele RMN evidențiază:

a) în secvențele ponderate în T1: leziune epidurală hipo- sau izointensă și hiposemnal în caz de osteomielită vertebrală;

b) în secvențele ponderate în T2: leziune epidurală hiperintensă cu priză de contrast după Gadolinium; coexistența discitei generează de asemenea hipersemnal.

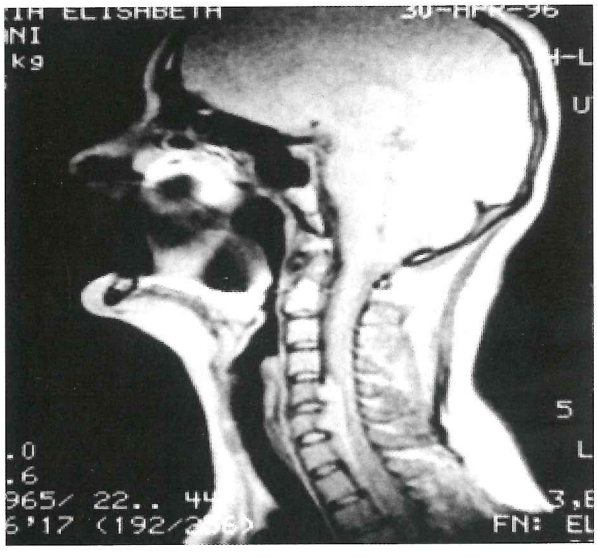


Fig. 5. RMN spinală cervicală secvența ponderată T1. Abces epidural spinal cervical: semnal hiperintens premedular.

Examenul CT spinal cu contrast (mieloscanner) este o investigație paraclinică mai puțin sensibilă; nu poate preciza întotdeauna extensia longitudinală a abcesului.

Aspirația abcesului ghidată CT poate oferi informații din punct de vedere etiologic: prin frotiu, culturi aerobe și anaerobe din puroiul extras.

Examenul radiologic al coloanei vertebrale poate furniza relații normale sau, în cazul osteomielitelor vertebrale: leziuni litice, demineralizări, aspecte neregulate ale platourilor vertebrale.

Explorările biologice evidențiază sindrom inflamator: VSH mare, leucocitoză cu neutrofilie. Hemoculturile trebuie urmărite cu atenție, putând fi pozitive în formele cu diseminare hematogenă. Puncția lombară este contraindicată.

Diagnostic diferențial. Se face cu procesele inflamatorii și compresive spinale, și anume: tumori spinale, hernii discale, spondilodiscite, osteomielite, mielită acută transversă, afecțiuni abdominale, meningite.

Tratament. Tratamentul în abcesele epidurale spinale este urgent și complex, chirurgical și medical, coroborat cu tratamentul focarelor septice periferice. Întrucât decompensarea neurologică poate duce la modificări ireversibile în câteva ore, cu deficite neurologice complete chiar și la bolnavi cu evoluție aparent favorabilă, examenul neurologic și neuroradiologic se face repetat, în dinamică.

Tratamentul chirurgical are rol decompresiv, permite evacuarea puroiului, îndepărtarea membranelor și a țesutului granulomatos. O altă alternativă terapeutică o constituie aspirația pe trocar, ghidată de examenul CT. Explorarea chirurgicală permite și precizarea etiologică. Postoperator pot apărea însă complicații (instabilitate spinală prin laminectomii întinse pe mai multe segmente vertebrale, siringomielie, hidrocefalie postoperatorie).

Tratamentul medical este în principal antibiotic, asociat gestului chirurgical; trebuie instituit de urgență și necesită evaluare zilnică; schemele trebuie să includă obligatoriu un antibiotic antistafilococic (vancomicina, oxacilina). În funcție de sursa de infecție presupusă, se asociază și antibiotice cu spectru mai larg: cefalosporine, co-trimoxazol, fluorochinolone, carbapenem.

Tratamentul empiric în cazul în care nu se cunoaște sursa de infecție, iar culturile sunt negative, se poate începe cu una din schemele:

– vancomicină + rifampicină + cefalosporină gen. III (ceftriaxonă, cefotaxim);

– vancomicină + cloramfenicol.

Dacă se poate bănui focarul primar, asocierile de antibiotice pot fi mai bine orientate.

Astfel, în cazul suspiciunii de osteomielită se folosesc în asocieri antibiotice antistafilococice care au și o penetrație osoasă bună: clindamicină 1,8 g/zi, nafcilină 12 g/zi, rifampicină 600-1 200 mg/zi, ciprofloxacin 1,5 g/zi.

Dacă examenele bacteriologice din puroiul aspirat se pozitivează, schema se adaptează conform antibiogramei.

Durata tratamentului este de 3-4 săptămâni sau de 8 săptămâni dacă se confirmă osteomielita. Deși tratamentul este în general asociat, medico-chirurgical, sunt situații în care acesta poate fi numai medical, și anume: lipsa deficitului neurologic, diagnostic etiologic sigur prin identificarea microorganismului cauzal sau contraindicațiile chirurgicale.

Prognostic. Prognosticul abceselor epidurale spinale este condiționat de: precocitatea diagnosticului (stadiul bolii), precocitatea și calitatea tratamentului chirurgical (posibilitatea de evacuare a puroiului și a țesutului de granulație în întregime), antibioterapia efectuată țintit, recuperarea și nursing-ul aplicat bolnavului.

Rezultate: vindecări ad-integrum 38%. Mortalitatea variază între 5-20%.

ABCESE SPINALE INTRAMEDULARE

Definiție. Abcesele spinale intramedulare sunt procese supurative localizate intramedular, cu localizare mai ales toracică, produse de obicei prin diseminare hematogenă. Sursa de infecție o reprezintă infecțiile pulmonare. Etiologia este dominată de Staphylococcus aureus și streptococi. Tabloul clinic este asemănător cu cel al abceselor epidurale. Diagnosticul este imagistic prin CT și RMN.

Tratamentul este mixt: chirurgical (evacuarea prin mielotomie a supurației intramedulare și drenaj); antibioterapie (similar abcesului epidural); tratamentul focarului infecțios primar.

TROMBOFLEBITE INTRACRANIENE SUPURATE

Definiție. Tromboflebitele intracraniene supurate sunt inflamații ale sistemului venos intracranian, secundare unei infecții. Etiologia infecțioasă este totuși rară comparativ cu cauzele noninfecțioase care induc cel mai frecvent tromboflebitele cerebrale (cauze hematologice, hemodinamice, inflamatorii, traumatice sau neoplazice).

Etiologie. Etiologia tromboflebitelor intracraniene supurate este corelată cu localizarea focarului infecțios. Astfel, când focarul este sinuzal, întâlnim streptococi, stafilococi și anaerobi; în cazul infecțiilor de țesuturi moi ale feței predomină S. aureus; în otite și mastoidite întâlnim

streptococi, stafilococi, Haemophilus influenzae sau alți bacili Gram negativi. La bolnavii diabetici sunt posibile infecții fungice, în special la nivelul sinusului cavernos.

Patogenie:

Factori favorizanți. Factorul sanguin-circulator și tulburările de coagulabilitate au un rol favorizant. De asemenea, traumatismele craniene cu fracturi care interesează sinusurile feței predispun la infecții secundare, care se pot propaga la sistemul venos.

În cazul tromboflebitelor supurate, infecția se răspândește de la un focar infecțios primar. Lipsa valvelor la nivelul sinusurilor venoase durale și a venelor craniene joacă un rol important în răspândirea infecției. Focarul primar poate fi localizat:

– la nivelul *regiunii cefalice:* infecții otice, dentare, amigdaliene, infecții ale feței (erizipel, furuncul al aripii nasului), infecții ale scalpului, osteomielita oaselor craniene;

– *la distanță* (mai ales la imunodeprimați): supurații pleuropulmonare, tromboflebite ale membrelor, avort septic, apendicită, septicemii etc.

Localizare. Localizarea tromboflebitelor supurative intracerebrale este influențată de localizarea focarului infecțios:

– tromboflebita de sinus sagital se întâlnește în infecții ale feței, infecții ale scalpului, abces subdural, abces epidural, meningită;

– tromboflebita de sinus cavernos se întâlnește în infecții ale feței, sinuzite, infecții ale cavității bucale;

– tromboflebita de sinus lateral și tromboflebita de sinus pietros superior sau inferior se întâlnește în otite medii, mastoidite.

Tablou clinic. Debutul este de regulă acut. Semnul cel mai frecvent întâlnit este cefaleea (90% cazuri). [27]

Manifestările clinice sunt de 3 tipuri: cele infecțioase, cele legate de hipertensiunea intracraniană și cele legate de leziunea cerebrală ischemică sau hemoragică. Astfel, întâlnim: semne infecțioase generale (frisoane, febră) și locale (edem, tumefacție, chemozis, eritem), semne de hipertensiune intracraniană (inclusiv stază papilară cu hemoragii peripapilare), sindrom meningeal, semne de focar (pareze de nervi oculomotori, hemipareze/hemiplegii, tulburări afazice, crize de epilepsie), alterarea stării de conștiență, uneori chiar comă.

Manifestările clinice sunt în funcție de localizare.

• *Tromboflebita de sinus longitudinal superior* (sinus sagital) produce obstrucția drenajului venos, tulburări de reabsorbție ale LCR și infarct hemoragic în teritoriul venos trombozat. Cauzele sunt de obicei neinfecțioase. Cauzele infecțioase sunt rare și au ca punct de plecare meningite purulente, sinuzite, fracturi craniene sau plăgi neurochirurgicale suprain-

fectate. Etiologia este diversă: S. aureus, streptococi, bacili Gram negativi. Simptomele evoluează rapid spre comă și sunt dominate de creșterea presiunii intracraniene. Clinic se constată: semne de stază venoasă (edem, dilatarea venelor scalpului, ale frunții și pleoapelor, cu aspect de „cap de meduză"), semne de hipertensiune intracraniană, semne de interesare encefalică (crize epileptice focale și generalizate, deficite motorii).

• *Tromboflebita de sinus cavernos:* sinusul cavernos se găsește caudal, la baza craniului, deasupra sinusurilor sfenoidale și în contact direct cu artera carotidă internă și perechile III, IV și VI de nervi cranieni. Infecția se propagă de la sinusurile paranazale, focare dentare, infecții ale orbitei sau ale feței. Infecțiile sinusului cavernos sunt dominate de S. aureus. Tabloul clinic este acut, fulminant, sau subacut, progresiv. Infecția se răspândește de la un sinus cavernos la altul, spre celelalte sinusuri sau creier. Drenajul venos al retinei este de asemenea obstrucționat. Sunt prezente semnele de infecție și alterarea funcțională a structurilor care sunt drenate sau sunt adiacente sinusurilor cavernoase: edem periorbitar, paralizii de oculomotori, ptoză palpebrală, exoftalmie dureroasă, diplopie, abolirea reflexului cornean, hipoestezie în regiunea superioară a feței. Se asociază de asemenea: edem papilar și scăderea acuității vizuale.

• *Tromboflebita de sinus lateral* este secundară infecțiilor otice acute sau cronice. Etiologia este mixtă (stafilococi, anaerobi, bacili Gram negativi). Evoluția este subacută. Sunt prezente febra, semnele de otită, edem și durere la presiunea marginii posterioare a mastoidei (semnul Griesinger), tulburări auditive, vertij, paralizia perechii VI, cefalee, edem papilar și meningism.

• *Tromboflebita de sinus pietros superior* generează nevralgie trigeminală și dureri auriculare violente.

• *Tromboflebita de sinus pietros inferior* poate fi o complicație în contextul unui sindrom Gradenigo (otita medie, afectarea nervilor trigemen și oculomotor extern).

• *Tromboza venelor corticale* produce tulburări de conștiență cu evoluție ondulantă ce pot evolua până la comă, crize convulsive subintrante focale sau generalizate, deficite motorii progresive, uneori în basculă, sindrom de hipertensiune intracraniană.

Diagnostic. Are la bază un index mare de suspiciune și prezența unor factori favorizanți (focarul infecțios, factori hemodinamici, modificări de coagulabilitate, traumatisme etc.), precum și depistarea focarului primar și confirmarea imagistică. Investigațiile microbiologice (hemocultură, culturi din focar, LCR) pot identifica etiologia.

Investigații paraclinice:

a) Examene de laborator: este prezent sindromul inflamator (leucocitoză, VSH crescută). Tulburările de coagulare sugerează un factor de risc su-

plimentar iar prezența D-dimerilor poate întări suspiciunea de tromboză cerebrală.

b) Examenele microbiologice trebuie efectuate la nivelul focarului infecțios primar: culturi din secreții otice, sinuzale, din abcese sau furuncule faciale. Hemocultura poate preciza etiologia. LCR obținut prin puncție lombară (după examenul fundului de ochi) nu prezintă modificări specifice, dar poate infirma meningita. Puncția lombară nu se efectuează de rutină, ținând cont de prezența hipertensiunii intracraniene.

c) Examene imagistice:

– examenul CT cerebral indică prezența focarelor hemoragice, unisau bilaterale;

– explorarea prin RMN, secvența TOF, indică absența fluxului la nivelul sinusului trombozat, semne inflamatorii meningeale (îngroșare cu priză de contrast, leziuni de vecinătate), leziuni parenchimatoase de infarct hemoragic extins [Fig. 6];

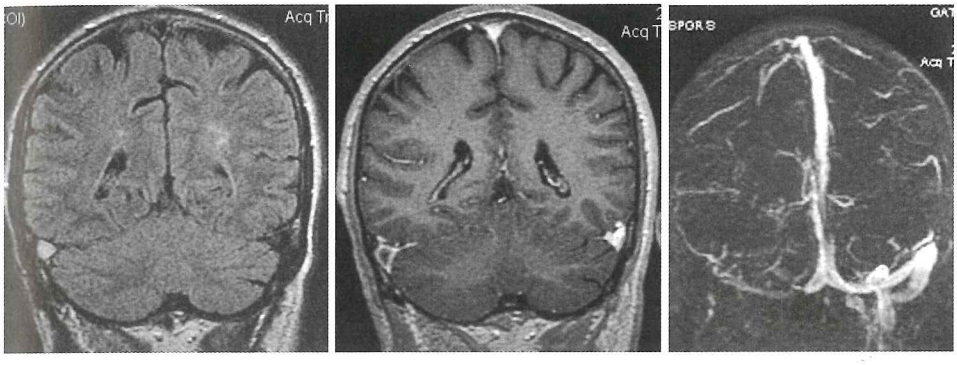


Fig. 6. Tromboflebită sinus venos transvers drept. RMN – coronal FLAIR – tromb în hipersemnal în sinusul venos transvers drept; coronal 3D T1 postGd – lacună de umplere, priză de contrast durală; angio-RMN TOF venos – absența fluxului în sinusurile transvers și sigmoid de partea dreaptă. (Colecția Dr. Nicula Alina.)

– angiografia cerebrală în special pentru timpii tardivi, venoși, indică încetinirea circulației, absența umplerii venelor trombozate, dilatarea anormală a venelor adiacente.

Diagnostic diferențial. Se face cu: meningoencefalite, procese expansive intracraniene, în special cu abcesele cerebrale, hemoragia subarahnoidiană.

Prognostic. Este de obicei grav, mai ales în formele ce interesează sinusul cavernos și sistemul venos profund (inclusiv vena Galen).

Tratament. Sunt esențiale evidențierea și tratarea focarului infecțios primar. Tratamentul chirurgical este indicat în caz de abces, hematom.

Tratamentul simptomatic combate edemul cerebral, febra, durerile, crizele comițiale. Pentru tratamentul infecției se folosește antibioterapie cu spectru larg, care pătrunde prin bariera hematoencefalică (vezi empiemul subdural și abcesele cerebrale). În lipsa contraindicațiilor se recomandă anticoagularea (heparina cu greutate moleculară mică). [28]

Tratamentul anticoagulant se va face numai sub o strictă supraveghere clinică și de laborator pe o durată de cel puțin 3 luni.

BIBLIOGRAFIE

1. Tsou T.P., Lee P.I., Lu C.Y., et al, Microbiology and epidemiology of brain abscess and subdural empyema in a medical center: a 10-year experience. J Microbiol Immunol Infect 2009 Oct;42(5):405-12.
2. Al Masalma M., Lonjon M., Richet H., Dufour H., Roche P.H., Drancourt M., et al., Metagenomic analysis of brain abscesses identifies specific bacterial associations. Clin Infect Dis 2012;54(2):202-10.
3. Sonneville R., Ruimy R., Benzonana N., Riffaud L., Carsin A., et al (The ESCMID Study Group for Infectious Diseases of the Brain – ESCGIB), An update on bacterial brain abcess in immunocompetent patients. Clin Microbiol Infect Sep 2017;23(9):614-620.
4. Sheehan J.P., Jane J.A., Ray D.K., Goodkin H.P., Brain abcess in children. Neurosurg Focus 2008;24(6)E6.
5. Bensalem M.K., Berger J.R., HIV and the central nervous system. Compr Ther Spring 2002;28(1):23-33.
6. Singh N., Husain S., Infections of the central nervous system in transplant recipients. Transpl Infect Dis 2000 Sep;2(3):101-11.
7. Bernardini G.L., Diagnosis and management of brain abscess and subdural empyema. Curr Neurol Neurosci Rep 2004;4:448-456.
8. Helweg-Larsen J., Astradsson A., Richhall H., Erdal J., Laursen A., Brennum J., Pyogenic brain abscess, a 15 year survey. BMC Infect Dis 2012;30;12:332. doi: 10.1186/1471-2334-12-332.
9. Coulam C.M., Seshul M., Donaldson J., Intracranial ring lesions: can we differentiate by computed tomography? Invest Radiol 1980;15:103-12.
10. Nau R., Sörgel F., Eiffert H., Penetration of drugs through the blood-cerebrospinal fluid/blood-brain barrier for treatment of central nervous system infections. Clin Microbiol Rev 2010;23(4):858-83.
11. Gortvai P., De Louvois J., Hurley R., The bacteriology and chemotherapy of acute pyogenic brain abscess. Br J Neurosurg 1987;1:189-203.
12. Moorthy R.K., Rajshekhar V., Management of brain abscess: an overview. Neurosurg Focus 2008;24:E3-E3.
13. Naesens R., Ronsyn M., Druwe P., et al, Central nervous system invasion by community-acquired meticillin-resistant Staphylococcus aureus. J Med Microbiol Sep 2009;58:1247-51.
14. Brouwer M.C., van de Beek D., Epidemiology, diagnosis and treatment of brain abcesses. Curr Opin Infect Dis 2017;30(1):1290-134.
15. Jimenez-Mejias M.E., Pachon J., Becerril B., Palomino-Nicas J., Rodriguez-Cobacho A., Revuelta M., Treatment of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii meningitis with ampicillin/sulbactam. Clin Infect Dis 1997;24:932-935.
16. IDSA Guidelines: Liu Catherine, Bayer A., Cosgrove Sara E., Daum R.S., Fridkin S.K., Gorwitz Rachel J., et al, Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Infections in Adults and Children. Clin Infect Dis 2011;52(3):e18-e55. doi: 10.1093/cid/ciq146.
17. Pfausler B., Spiss H., Dittrich P., Zeitlinger M., Schmutzhard E., Joukhadar C., Concentrations of fosfomycin in the cerebrospinal fluid of neurointensive care patients with ventriculostomy-associated ventriculitis. J Antimicrob Chemother 2004;53(5):848-52.
18. Lee D.H., Palermo B., Chowdhury M. Successful treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus meningitis with daptomycin. Clin Infect Dis 2008;47:588-90.

19. Martin-Canal G., Saavedra A., Asensi J.M., Suarez-Zarracina T., Rodriguez-Guardado A., Bustillo E., Meropenem monotherapy is as effective as and safer than imipenem to treat brain abscesses. Int J Antimicrob Agents 2010;35(3):301-4.
20. Honda H., Warren D.K., Central nervous system infections: meningitis and brain abscess. Infect Dis Clin North Am 2009;23(3):609-23.
21. Nathoo N., Nadvi S.S., Narotam P.K., et al, Brain abscess: management and outcome analysis of a computed tomography era experience with 973 patients. World Neurosurg 2011;75(5-6):716-26.
22. Landriel F., Ajler P., Hem S., Bendersky D., Goldschmidt E., Supratentorial and infratentorial brain abscesses: surgical treatment, complications and outcomes – a 10-year single-center study. Acta Neurochir 2012;154(5):903-11.
23. Drosos E., Karageorgopoulos, Evridiki K., Vouloumanou, Ntziora Fotinie, Michalopoulos A., β-D-Glucan Assay for the Diagnosis of Invasive Fungal Infections: A Meta-analysis. Clin Infect Dis 2011;52(6):750-770.
24. De Pauw B., Walsh T.J., Donnelly J.P., et al, Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Clin Infect Dis 2008;46:1813-21.
25. Scully Eileen P., Baden Lindsey R., Katz J.T., Fungal brain infections. Curr Opin Neurol 2008;21:347-352.
26. Townsend G.C., Brain abscess and other focal pyogenic infections. In Armstrong D., Cohen J. (eds.) Infectious Diseases, Section 2, Vol. I, Chap 17 (17.1-17.8). 1999.
27. Khealani B.A., Wasay M., Saadah M., Sultana E., Mustafa S., Khan F.S., Kamal A.K., Cerebral venous thrombosis: a descriptive multicenter study of patients in Pakistan and Middle East. Stroke 2008;39:2707-2711.
28. Brown R.D. Jr., Bushnell Cheryl D., Cucchiara B., Cushman Mary, et al, Diagnosis and Management of Cerebral Venous Thrombosis: A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. In Saposnik G., Barinagarrementeria F. (eds.), Stroke 2011;42:1158-1192.

MIELOPATII INFECŢIOASE

Inimioara Mihaela Cojocaru

ASPECTE GENERALE

Termenul de *mielită* se referă la procesele inflamatorii ale măduvei spinării. Unele dintre procesele patologice de la nivelul măduvei determină distrugerea selectivă a neuronilor, altele afectează numai substanța albă (căile), un alt grup afectează meningele și substanța albă sau determină necroza atât a substanței cenușii, cât și a celei albe.

Termenul de *poliomielită* se referă la afectarea substanței cenușii, iar *leucomielita,* la afectarea substanței albe medulare.

Se consideră *mielită transversă* când este afectată toată regiunea medulară pe secțiune. Leziunile multiple sau răspândite sunt clasificate ca difuze sau diseminate.

Radiculita (mieloradiculita) și, rar, encefalita (mieloencefalita) sau ambele (encefalomieloradiculita) pot surveni concomitent, iar meningomielita reprezintă afectarea asociată a meningelui.

În termeni generali, acut semnifică dezvoltarea rapidă a simptomelor în ore sau zile, subacut se referă la evoluția simptomelor pe o perioadă de 2-6 săptămâni și cronic se referă la evoluția simptomelor de la debut la apogeu în peste 6 săptămâni. [1-3]

Disfuncția măduvei spinării este cunoscută ca *mielopatie*.

Antecedentele și examenul clinic al unui pacient cu mielopatie sunt importante pentru a localiza leziunea la nivelul rădăcinii sau la nivelul specific al măduvei, ceea ce poate ghida investigațiile imagistice.

Ritmul bolii, antecedentele de expunere și starea statusului imun ajută să se reducă lista diagnosticului diferențial.

Informația demografică a pacientului este crucială pentru evaluarea riscului pentru infecția endemică. [Tabelul I]

TABELUL I Distribuția geografică a agenților patogeni selectați ai mielopatiilor infecțioase

Agentul patogen	Regiunea endemică
Virusuri	
HTLV (Human T-cell lymphotropic virus)	Japonia, Africa sub-sahariană, Orientul mijlociu, Insulele Caraibe, America Centrală și de Sud
Virusul Polio	Africa sub-sahariană, Afganistan, Pakistan
Virusul encefalitei japoneze	China, Asia de Sud și de Sud-Est
Virusul encefalitei de căpușe	Europa, Rusia și China
Bacterii	
Borrelia burgdorferi Meningoradiculita Bannwarth	Emisfera nordică: Europa centrală, SUA (Noua Anglie, coasta Atlanticului, Vestul mijlociu nordic și Pacificul de Nord-Vest)
Paraziți	
Gnathostoma spinigerum	Asia de Sud-Est (Cambodgia, Laos, Myanmar, Indonezia, Filipine și Malaiezia)
Echinococcus granulosum (Hydatid)	Orientul mijlociu, America de Sud, Noua Zeelandă și coasta Mediteranei
Taenia solium	America Centrală și de Sud, Africa sub-sahariană, Asia de Sud și de Sud-Est, Europa de Est
Schistosoma mansoni	America Centrală și de Sud
Schistosoma mansoni și haematobium	Africa sub-sahariană
Fungi	
Blastomyces dermatitidis	Sudul, Vestul mijlociu și Estul SUA
Coccidioides immitis	Sud-Vestul SUA, Mexic, America Centrală și de Sud

Examenul LCR este util pentru diferențierea între etiologiile virale, bacteriene, parazitare, fungice sau autoimune. [Tabelul II]

TABELUL II Aspecte tipice ale LCR în mielopatiile infecțioase [3]

Etiologie	Proteine (mg/dl)	Glucoză (mg/dl)	Celule nucleate (celule/μl) (predominanță celulară)
Normal	15-45	45-85	<5
Abces piogenic[a]	crescute	redusă	crescute (neutrofilie)
Tuberculoză	crescute	redusă	crescute (limfocitoză)
Virală	crescute	normală	crescute (limfocitoză)[b]
Fungică	crescute	redusă	crescute (limfocitoză)[c]
Parazitară	crescute	normală	crescute (eozinofilie)
Parainfecțioasă	crescute	normală	<500 (limfocite)

a. Puncția lombară nu este recomandată la pacienții cu abces epidural, existând un risc crescut pentru introducerea bacteriilor în LCR.
b. Virusul West Nile și virusul cytomegalic pot determina pleiocitoză neutrofilică.
c. Blastomyces și Aspergillus pot determina pleiocitoză neutrofilică.

Recunoașterea la timp a afecțiunilor medulare infecțioase este critică pentru tratamentul specific și prognostic.

Mielita transversă

Este un sindrom rar, cu o incidență de 1-8 cazuri noi la 1 milion de persoane pe an [4], după alți autori lipsesc datele epidemiologice fiabile referitoare la mielita virală, parțial deoarece aceasta este relativ mai rară și deoarece cauza subiacentă a majorității cazurilor nu este determinată frecvent. [2]

Mielita transversă se caracterizează prin inflamație focală în interiorul măduvei spinării. Manifestările clinice sunt secundare disfuncției căilor motorii, senzitive și vegetative în interiorul și trecând prin regiunea inflamată. Există frecvent o limită rostrală bine definită a tulburărilor de sensibilitate și evidența inflamației acute demonstrată prin RMN medulară și examenul lichidului cefalorahidian (LCR). Când este atins nivelul maxim al deficitului, aprox. 50% dintre pacienți sunt paraplegici, virtual toți pacienții au tulburări sfincteriene urinare și 80-90% din pacienți au amorțeli, parestezii sau disestezii „în bandă". Simptomele vegetative constau în micțiuni imperioase, dificultate sau imposibilitate de a evacua urina, evacuare incompletă intestinală sau constipație și tulburări sexuale.

Mielita transversă este definită ca idiopatică sau asociată cu o boală inflamatorie cunoscută (de ex., scleroză multiplă, lupus eritematos sistemic, sindrom Sjögren sau neurosarcoidoză). [4]

Patogenia imună a mielitei transverse. Toți pacienții cu mielită transversă observată la biopsie sau necropsie prezintă modificări inflamatorii. Aceste anomalii anatomopatologice includ invariabil infiltrație focală cu monocite și limfocite în segmentele măduvei spinării și spațiile perivasculare și activare astroglială și microglială.

Factorii etiologici și profilul temporal al modificărilor mielopatice influențează dimensiunea și extinderea acestor caracteristici inflamatorii. În mielitele postinfecțioase se remarcă modificări ale substanței albe, demielinizări și leziuni axonale, asociate cu modificări ale substanței cenușii. Infiltrația cu limfocite CD4+ și CD8+, asociată cu prezența crescută a monocitelor, este destul de evidentă în cursul fazei acute a mielitei. În faza subacută a leziunilor mielitice se observă infiltrație monocitară și fagocitomacrofagică. Observațiile imunopatologice dovedesc că mielita transversă este o boală mediată imun care implică reacții celulare și, probabil, factori umorali care lezează măduva spinării.

Mecanisme presupuse ale activării imune

Mielita transversă postvaccinală. Caracteristică acestei afecțiuni este relația temporală cu vaccinarea, cu apariția tardivă a tabloului neurologic în câteva zile și o evoluție monofazică, cu un singur atac, grade variabile de recuperare și fără recurență. [1]

Evaluarea necroptică a unor pacienți cu mielită transversă postvaccinală, incluzând vaccinarea pentru Influenza și vaccinarea pentru hepatită B, a relevat infiltrație limfocitară a măduvei spinării, cu pierdere axonală și demielinizare. Sugestia acestor studii este că vaccinarea poate induce un proces autoimun, determinând mielită transversă.

Mielita transversă parainfecțioasă. Termenul *parainfecțios* a fost folosit direct pentru a sugera că leziunea neurologică poate fi asociată cu infecția microbiană directă și leziunea secundară infecției, infecția microbiană directă cu leziunea mediată imun împotriva agentului sau infecție îndepărtată urmată de un răspuns sistemic care induce leziune nervoasă. Astăzi este recunoscută o listă de antecedente infecțioase în creștere, incluzând virusul Herpes simplex, virusul Epstein-Barr (EBV), virusul cytomegalic (CMV), Mycoplasma și Listeria monocytogenes; deși suspicionată în unele cazuri, cauzalitatea nu a fost stabilită. [1]

La 30-60% din cazurile idiopatice există antecedente de afecțiune respiratorie, gastrointestinală sau sistemică.

Mielopatia se dezvoltă de obicei după 2-4 săptămâni de la infecția sistemică sau vaccinare.

Profilul LCR în aceste afecțiuni este variabil, dar, de obicei, relevă creșterea concentrației proteinelor și pleiocitoză, cu predominanță limfocitară. Pot fi prezente benzi oligoclonale și index IgG crescut.

Diagnosticul este de obicei confirmat prin prezența serologiei specific-patogene sau a antigenelor în ser și LCR.

Mimicrimia moleculară. Mimicrimia moleculară în mielita transversă poate fi asociată cu anticorpi, ca răspuns la o infecție precedentă. Această etiologie a fost postulată ca fiind implicată în cazul unui pacient care a prezentat mielită transversă după o infecție cu Enterobium vermicularis (oxiur) și la care s-au evidențiat titruri crescute de anticorpi încrucișați. [6]

Inflamația mediată prin superantigenul microbian. Superantigenele microbiene sunt peptide microbiene care prezintă o capacitate unică de a stimula sistemul imun și pot contribui la o varietate de boli autoimune. Cel mai bine studiate superantigene sunt enterotoxinele A stafilococice directe I, toxina-1 a sindromului de șoc toxic și exotoxina streptococului piogen, multe virusuri codificând, de asemenea, superantigene. [7]

O altă legătură între infecția precedentă și dezvoltarea mielitei transverse poate fi activarea fulminantă a limfocitelor de către superantigenele microbiene.

Superantigenele microbiene activează limfocitele T într-un mod unic comparativ cu antigenele convenționale: în loc să se lege la fanta peptidică foarte variabilă a receptorului celulei T, superantigenele microbiene interacționează cu regiunea Vβ, mai bine conservată. [8]. Superantigenele sunt capabile să activeze limfocitele T în absența unor molecule costimulatoare. Un singur superantigen poate activa între 2-20% limfocite circulante, comparativ cu 0,001-0,01% antigene convenționale.

Tulburări umorale. Anticorpii circulanți pot forma complexe imune, care se depun în arii focale ale măduvei spinării. La un pacient cu mielită transversă recurentă s-au găsit titruri crescute ale antigenului de suprafață al virusului hepatitic B.

La un alt caz s-au identificat niveluri foarte crescute în ser și LCR de anticorpi anti-antigen de suprafață al hepatitei B post-imunizare stimulată. [9]

Mecanisme presupuse ale leziunii SNC mediate imun

După unii autori, nivelurile interleukinei 6 (IL-6) în LCR la pacienții cu mielită transversă sunt crescute în mod evident, comparativ cu cele ale martorilor și ale pacienților cu scleroză multiplă. În timp ce nivelurile relativ reduse de IL-6 la pacienții cu scleroză multiplă nu s-au corelat cu gradul dizabilității, nivelurile IL-6 în LCR-ul pacienților cu mielită transversă s-au corelat cu metaboliții oxidului nitric (NO), care, de asemenea, s-au corelat cu gradul dizabilității. De aceea, s-a sugerat că suprareglarea marcată a IL-6 ca rezultat al activării sistemului imun se corelează cu producerea crescută de NO și că această creștere este legată etiologic de lezarea țesutului, determinând dizabilitate clinică în mielita transversă. [5]

Definirea mielitei transverse. Criteriile diagnostice utilizate pentru deosebirea mielitei transverse de mielopatiile neinflamatorii și pentru

diferențierea mielitei transverse idiopatice de mielita transversă asociată cu boli inflamatorii multifocale ale SNC și multisistemice sunt redate în tabelul III.

TABELUL III Criteriile diagnostice ale mielitei transverse [5]

Criterii diagnostice
Tulburări senzitive, motorii și vegetative atribuite măduvei spinării
Semne și/sau simptome bilaterale
Nivel de sensibilitate bine definit
Inflamație definită prin pleiocitoză LCR sau index IgG crescut sau priză de Gadolinium
Progresie către apogeu între 4 ore și 21 de zile

Diagnosticul mielitei transverse necesită evidența inflamației în interiorul măduvei spinării. RMN medulară cu priză de Gadolinium și analiza LCR reprezintă singurele mijloace de diagnostic al inflamației în interiorul leziunii implicate, biopsia medulară nefiind o metodă de rutină; s-a propus ca priza anormală de Gadolinium la nivelul măduvei spinării sau pleiocitoza LCR sau nivelurile crescute ale indexului IgG în LCR să fie criterii fiabile pentru diagnosticul mielitei transverse. [4]

Dacă nu este îndeplinit nici unul din criteriile inflamatorii la debutul simptomelor, trebuie repetate RMN și puncția lombară între 2-7 zile de la debutul simptomelor. Rata sintezei IgG este un indicator mai puțin specific al inflamației SNC decât indexul IgG în LCR și nu ar trebui folosită pentru diagnostic.

Progresia simptomelor către severitatea maximă în mai puțin de 4 ore și absența inflamației deosebește mielopatiile vasculare de mielita transversă. Aceste criterii nu diferențiază complet mielopatia vasculară de mielita transversă, deoarece mielopatiile asociate cu infarcte venoase sau cu malformații vasculare pot să fie lent progresive și pot să îndeplinească alte criterii pentru mielita transversă (nu prin index IgG crescut).

Mielita transversă idiopatică trebuie deosebită de mielita transversă secundară unei boli. Multe afecțiuni inflamatorii (de ex., sarcoidoza, LES, boala Behçet, sindromul Sjögren) pot implica sistemul nervos și mielita transversă poate fi una din prezentările posibile. Este obligatoriu ca pacienții cu mielită transversă să fie investigați pentru prezența bolii inflamatorii sistemice. Sunt importante antecedentele pacientului, ca rashul, transpirațiile nocturne, ulcerele orale sau genitale, simptomele sicca, durerile pleuritice, dispneea sau hematuria. Examinarea clinică trebuie să observe leziunile cutanate (rash malar, livedo reticularis, eritem nodos), ulcerele orale și/sau genitale, uveita sau retinita, sindromul sicca, adenopatiile, revărsatul pleural și/sau pericardic. Examenele de laborator obligatorii trebuie să includă următoarele: hemograma cu frotiu, ANA, SS-A,

SS-B, VSH, angiotensin convertaza (ACE) și complementul. Trebuie solicitate teste suplimentare de laborator dacă sunt detectate semne de vasculită.

Epidemiologia și tabloul clinic al mielitei transverse. Mielita transversă afectează indivizii de toate vârstele, cu două vârfuri între 10-19 ani și între 30-39 de ani.

Aproximativ 28% din cazurile de mielită transversă sunt la copii. Nu există predispoziție de sex sau familială a mielitei transverse.

O boală precedentă incluzând simptome nespecifice, ca febră, vărsături și mialgii, a fost raportată la cca 40% din cazurile pediatrice în primele 3 săptămâni de la debutul bolii. 30% din cazurile pediatrice cu mielită transversă prezintă istoric de imunizare cu o lună înainate de debutul simptomelor.

Tabloul clinic al mielitei transverse se caracterizează prin simptome sau semne de disfuncție neurologică care survin acut sau subacut. Sunt trei grupuri de simptome:

1. simptome senzitive, ascendente în 1-14 zile, urmate de recuperare bună;

2. debut brusc, cu evoluție rapidă a simptomelor, rahialgie și paraplegie – are cea mai proastă evoluție;

3. debut treptat și progresie ezitantă.

În toate cele trei forme este afectată de obicei măduva toracală mijlocie și banda dureroasă în jurul toracelui poate mima o afecțiune intratoracică sau cardiacă. Poate exista incontinență urinară, iar febra poate fi sau nu prezentă.

Tetrapareza rapid progresivă pornește de obicei de la nivelul membrelor inferioare și progresează ocazional către cele superioare. Hipotonia inițială este înlocuită ulterior de semne piramidale în a doua săptămână de boală. Nivelul de sensibilitate este prezent la majoritatea cazurilor, cel mai frecvent în regiunea toracală medie, iar la copii în regiunea cervicală. Pacienții pot acuza dureri la nivel toracal, al extremităților sau abdomenului. De asemenea, prezintă parestezii, mai rare la copii. Simptomele vegetative constau în micțiuni imperioase sau incontinență urinară, dificultate sau inabilitate de a goli, evacuare incompletă sau constipație. În mielita transversă există și tulburări sexuale prin afectarea senzitivă și vegetativă. Problemele sexuale masculine cu tulburări parasimpatice (S2-S4) și simpatice (T10-L2) la pacienții cu mielită transversă includ disfuncții erectile, tulburări ale ejaculării și dificultăți de a ajunge la orgasm. Problemele sexuale corespunzătoare la femei sunt lubrifiere redusă și dificultăți de a ajunge la orgasm. [10]

Există și efecte indirecte, manifestate ca depresie și afectare cognitivă selectivă. Acestea nu se corelează semnificativ cu gradul dizabilității fizice

și pot apărea consecințe letale, rezultând suicid în cazurile severe dacă nu sunt tratate.

Când mielita transversă a ajuns la apogeu, aprox. 50% din pacienți prezintă toate mișcările abolite la nivelul membrelor, virtual toți pacienții au tulburări sfincteriene urinare și 80-94% din pacienți prezintă amorțeli, parestezii sau disestezii în bandă. La peste 80% din cazuri simptomatologia ajunge la apogeu în 10 zile de la debutul simptomelor. Funcțile neurologice se pot agrava de obicei în faza acută între 4-10 zile. [4]

RMN medulară și examenul LCR evidențiază frecvent inflamația acută. [11-12]

În tabelul IV sunt redate caracteristicile radiologice ale diverselor tipuri de mielopatii.

TABELUL IV Caracteristici imagistice sugestive pentru diagnosticul mielopatiior acute [5]

Caracteristici imagistice	Diagnostic potențial
Sânge în interiorul măduvei spinării (hiper- și hiposemnal T1 și T2)	Malformație vasculară, precum angiom cavernos sau fistulă arteriovenoasă
Goluri de flux în interiorul măduvei spinării	Fistulă arteriovenoasă durală sau malformație arteriovenoasă
Anomalie centrală a semnalului T2	Hipertensiune venoasă
Leziune cu priză de contrast circulară	Infecție sau tumoră (dar, a se ține cont de administrarea i.v. a corticosteroizilor pentru a exclude procesul inflamator înaintea efectuării biopsiei)
Pierdere acută a înălțimii verticale a discului intervertebral și anomalia semnalului T2 corespunzătoare	A se lua în considerație embolismul fibrocartilaginos
Leziune fuziformă care se întinde >3 segmente medulare	A se lua în considerație neuromielita optică sau mielita transversă asociată unei boli medulare
2 leziuni cu hipersemnal în substanța albă care ocupă <2 segmente medulare cu extensie rostrocaudală și <50% din diametrul măduvei spinării	A se lua în considerație scleroza multiplă
2 leziuni medulare adiacente hernierii discale sau punții spondilitice, dar lipsa compresiunii măduvei	A se lua în considerație compresiunea măduvei spinării numai în cursul flexiei sau extensiei (Rx. în flexie-extensie pentru a determina anomaliile mobilității coloanei vertebrale; RMN în poziție de flexie sau extensie în locul unei poziții neutre)

Mielita transversă monofazică *versus* mielita transversă recurentă. [Tabelul V]. Boala monofazică este prezentă la 75-90% din pacienții cu mielită transversă, aceștia nu prezintă evidența bolii multiorganice și multifazice. Simptomele se vor opri, de obicei, din progresie după 2-3 săptămâni, iar

anomaliile LCR și RMN se vor stabiliza și apoi vor începe să se remită. Pacienții cu leziuni multifocale la nivelul măduvei spinării, leziuni demielinizante la nivel cerebral, benzi oligoclonale în LCR, boală mixtă a țesutului de colagen sau autoanticorpi serici (cei mai notabili SS-A) prezintă un risc mai mare de recurență. [13]

TABELUL V Diagnostic diferențial între mielita transversă recurentă și mielita transversă monofazică [5]

Caracteristici	Monofazică	Recurentă
RMN spinală	Leziune T2 unică	Multiple leziuni distincte sau leziune fuziformă ce se întinde peste >3 segmente medulare
RMN cerebrală	Normal	Anomalii T2/FLAIR
Serologie sanguină	Normală	>1 autoanticorp (ANA, ADNds, fosfolipide, c-ANCA)
SS-A	Negativ	Pozitiv
Benzi oligoclonale în LCR	Negative	Pozitive
Afecțiune sistemică	Absentă	Boala țesutului conjunctiv
Afectarea nervului optic	Absentă	Posibil

Prognostic. Mielita transversă este o afecțiune cu posibilități recuperatorii. Recuperarea începe în 6 luni și majoritatea pacienților prezintă un grad de recuperare a funcției neurologice în 8 săptămâni.

La început, în primele 3-6 luni recuperarea poate fi rapidă și poate continua într-un ritm mai rapid până la 2 ani. 44% dintre pacienți prezintă o evoluție bună, cu mers normal, simptome urinare ușoare și semne minime senzitive și de neuron motor superior. 33% prezintă o evoluție bună, cu spasticitate moderată, dar ambulație independentă, și unele semne senzitive, 23% prezintă o evoluție proastă cu inabilitate de a merge sau tulburări de mers severe, absența controlului sfincterian și tulburări de sensibilitate.

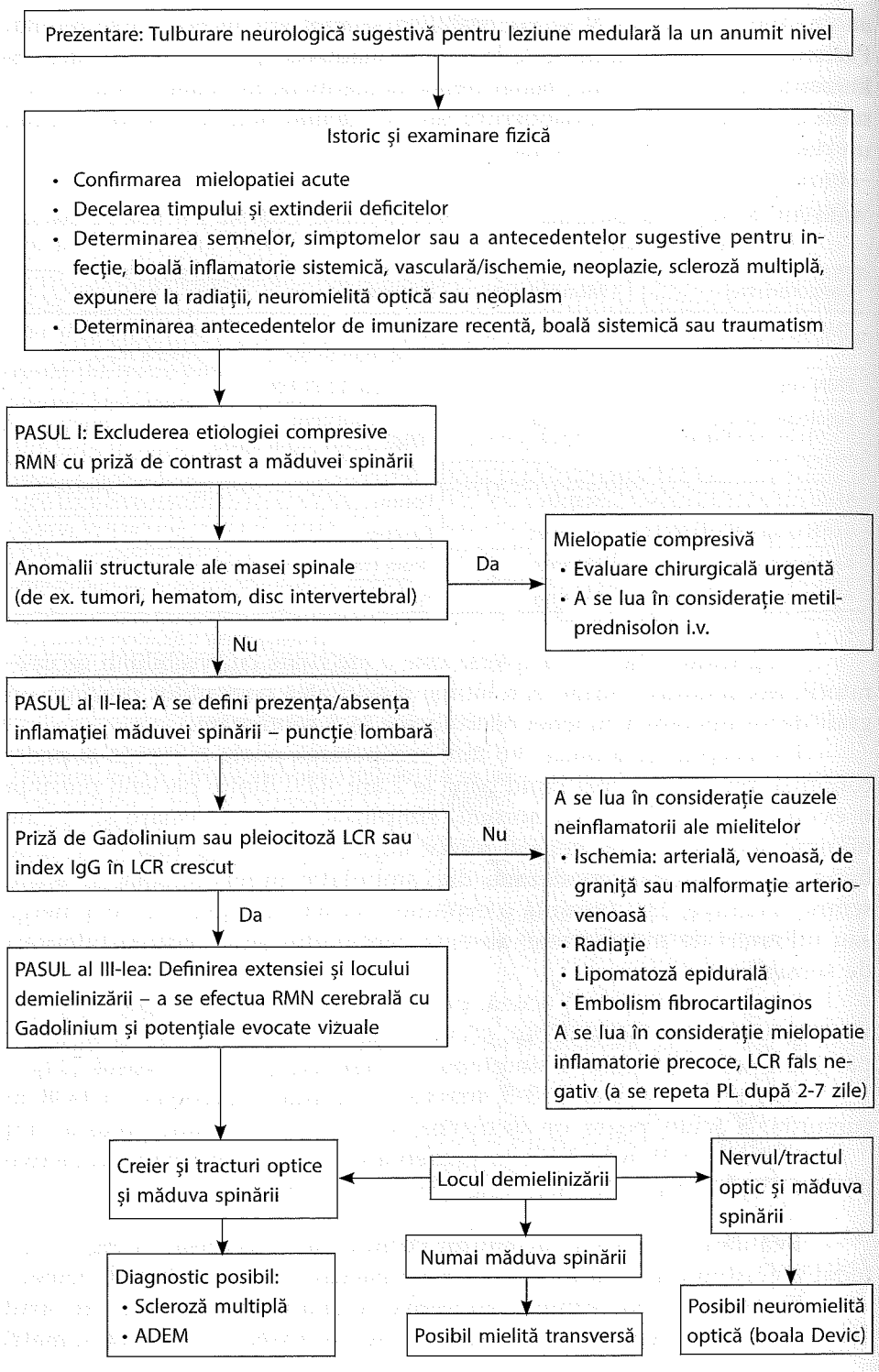
Lombalgia ca primă acuză, progresia rapidă către simptomele maxime în câteva ore de la debut, șocul spinal și tulburările de sensibilitate până la nivel cervical sunt simptome asociate cu evoluția proastă. [14]

Prezența proteinei 14-3-3, marker al leziunii neuronale în LCR în cursul fazei acute, poate, de asemenea, să prezică o evoluție proastă. [15]

Nivelurile IL-6 în LCR la prezentarea acută sunt înalt predictive pentru dizabilități pe termen lung. [5]

Evaluarea clinică a pacienților cu mielită transversă. În Fig. 1 este redat algoritmul abordării diagnostice a pacienților cu mielopatii acute.

Excluderea unei leziuni compresive se află pe primul plan. În cazul suspiciunii unei mielopatii, trebuie efectuată RMN a măduvei spinării


Prezentare: Tulburare neurologică sugestivă pentru leziune medulară la un anumit nivel
Istoric și examinare fizică
• Confirmarea mielopatiei acute
• Decelarea timpului și extinderii deficitelor
• Determinarea semnelor, simptomelor sau a antecedentelor sugestive pentru infecție, boală inflamatorie sistemică, vasculară/ischemie, neoplazie, scleroză multiplă, expunere la radiații, neuromielită optică sau neoplasm
• Determinarea antecedentelor de imunizare recentă, boală sistemică sau traumatism
PASUL I: Excluderea etiologiei compresive RMN cu priză de contrast a măduvei spinării
Anomalii structurale ale masei spinale (de ex. tumori, hematom, disc intervertebral)
Da
Mielopatie compresivă
• Evaluare chirurgicală urgentă
• A se lua în considerație metilprednisolon i.v.
Nu
PASUL al II-lea: A se defini prezența/absența inflamației măduvei spinării – puncție lombară
Priză de Gadolinium sau pleiocitoză LCR sau index IgG în LCR crescut
Nu
A se lua în considerație cauzele neinflamatorii ale mielitelor
• Ischemia: arterială, venoasă, de graniță sau malformație arteriovenoasă
• Radiație
• Lipomatoză epidurală
• Embolism fibrocartilaginos
A se lua în considerație mielopatie inflamatorie precoce, LCR fals negativ (a se repeta PL după 2-7 zile)
Da
PASUL al III-lea: Definirea extensiei și locului demielinizării – a se efectua RMN cerebrală cu Gadolinium și potențiale evocate vizuale
Creier și tracturi optice și măduva spinării
Locul demielinizării
Nervul/tractul optic și măduva spinării
Diagnostic posibil:
• Scleroză multiplă
• ADEM
Numai măduva spinării
Posibil mielită transversă
Posibil neuromielită optică (boala Devic)

cu administrare de Gadolinium. Când nu se remarcă leziuni medulare structurale, atunci prezența sau absența inflamației medulare trebuie să fie documentată prin puncție lombară cu examenul LCR. Absența pleiocitozei trebuie să orienteze investigațiile către cauzele neinflamatorii ale mielopatiei, precum malformațiile arteriovenoase, lipomatoza epidurală, embolismul fibrocartilaginos sau mielopatia inflamatorie în faza de debut (de ex., LCR fals negativ). În cazul unui proces inflamator (definit prin priza de Gadolinium, pleiocitoză leucocitară în LCR sau index IgG crescut în LCR), trebuie determinat dacă există cauză infecțioasă. Testarea prin polimerase chain reaction (PCR) trebuie efectuată pentru a determina prezența în LCR a unor virusuri (virusurile Herpes simplex 1 și 2, varicelozosterian, cytomegalovirus, virusul Epstein-Barr și enterovirusurile). Detectarea bolii Lyme a SNC se bazează în special pe metodele de detectare a anticorpilor (ELISA) cu confirmarea prin Western blot, iar indexul LCR/ser este util în neuroborrelioză.

Infecția cu *Mycoplasma pneumoniae* poate fi determinată prin seroconversie sau un titru >1:128.

Întrucât unele boli (de ex., scleroza multiplă sau encefalomielita acută diseminată – ADEM) pot debuta cu mielită transversă ca manifestare inițială a bolii sau în cadrul bolii multifocale, trebuie efectuată RMN cerebrală cu administrare de Gadolinium și examinarea potențialelor evocate vizuale pentru a identifica aceste entități. Absența zonelor multifocale de demielinizare ar sugera diagnosticul de mielită transversă izolată și determină aplicarea măsurilor terapeutice corespunzătoare. [4]

În tabelul VI sunt relevate punctele cheie de diferențiere între mielita transversă și sindromul Guillain-Barré sau polineuropatia demielinizantă inflamatorie acută (AIDP). Ambele afecțiuni pot debuta cu pierderea rapid progresivă a sensibilității și motilității, implicând în principal membrele inferioare. Paraplegia pură sau parapareza cu o distribuție corespunzătoare a pierderii sensibilității este în favoarea mielitei transverse, în timp ce sindromul Guillain-Barré poate debuta cu un grad de deficit motor și de sensibilitate care afectează mai mult membrele inferioare, comparativ cu cele superioare.

Când slăbiciunea musculară și pierderea sensibilității afectează atât membrele superioare cât și pe cele inferioare în mod egal, cu nivel de sensibilitate medulară distinct, atunci este mai probabilă mielita transversă, care implică regiunea cervicală. Reflexele osteotendinoase vii patologice sunt orientative către mielita transversă. Totuși, pacienții cu mielită transversă fulminantă care implică distrugere masivă a substanței cenușii medulare pot prezenta hipotonie și reflexe osteotendinoase diminuate sau absente. Micțiunile imperioase sau retenția de urină sunt observate precoce în mielita transversă și mai puțin frecvent în sindromul Guillain-Barré. În sindromul Guillain-Barré durerea disestezică, afectarea extre-

TABELUL VI Caracteristici distincte între sindromul Guillain-Barré și mielita transversă

Caracteristici	Mielită transversă	Sindrom Guillain-Barré
Caracteristici motorii	Parapareză sau tetrapareză	Slăbiciune ascendentă membre inferioare >membre superioare în stadiile inițiale
Caracteristici senzitive	De obicei poate diagnostica un nivel medular	Pierderea sensibilității în sens ascendent membre inferioare >membre superioare în stadiile inițiale
Caracteristici vegetative	Pierdere precoce a controlului intestinal și vezical urinar	Tulburare vegetativă a sistemului cardiovascular
Caracteristici ale nervilor cranieni	Nici unul	Paralizii oculomotorii sau slăbiciune facială
Caracteristici electrofiziologice	Caracteristicile EMG/VCN pot fi normale sau pot implica măduva spinării: conducere centrală prelungită la latențele potențialului evocat somatosenzitiv (PES) sau PES absente, asociate cu potențiale de acțiune ale nervilor senzitivi normale	Caracteristicile EMG/VCN care confirmă sindromul polineuropatic: viteze de conducere motorie și/sau senzitivă reduse, latențe distale prelungite, bloc de conducere; reflexul H redus de obicei prezent
Caracteristici RMN	De obicei arie focală cu hipersemnal T2, cu sau fără priză de Gadolinium	Normal
LCR	De obicei, pleiocitoză LCR	De obicei, proteine crescute în absența pleiocitozei LCR și/sau index IgG crescut

mității superioare și a nervului cranian VII și absența reflexelor osteotendinoase la nivelul membrelor superioare sunt mult mai frecvente. RMN de măduva spinării poate evidenția zone de inflamație în mielita transversă, dar nu și în sindromul Guillain-Barré. Deși observațiile LCR în mielita transversă nu sunt consistente și numărul celulelor poate fi normal, există de obicei limfocitoză moderată și nivel crescut al proteinelor. Aceasta contrastează cu disociația albuminocitologică în LCR la pacienții cu sindrom Guillain-Barré.

MIELOPATII VIRALE

Infecția virală poate determina o leziune neurologică parainfecțioasă sau să invadeze SNC și să determine mielită. [Tabelul VII]

Mai multe virusuri: virusul varicelozosterian (VZV), Herpes simplex (HSV), virusurile rabiei și Polio sunt capabile să producă infecția

TABELUL VII Clasificarea şi caracteristicile mielopatiei de cauză virală [3]

Virus	Gen/Familie	Caracteristici	Celule ţintă	Toxicitate
HIV	*Lentivirus*/ Retroviridae	ARN unispiralat (+), învelit	Limfocite, microglie, astrocite	Proteina tat, glicoproteina de înveliş gp 120 parainflamatorie
Human T-cell Lymphotropic Virus	*Deltaretrovirus*/ Retroviridae	ARN unispiralat (+), învelit	Limfocite	Ribonucleoproteina nucleară A1 heterogenă, parainflamatorie, proteina tax
V. Polio V. Coxsackie V. Echo Enterovirusul 71	*Enterovirus*/ Picornaviridae	ARN unispiralat (+), neînvelit	Neuroni, astrocite, glie	Inhibiţie translaţională
V. West Nile, V. Dengue V febrei galbene V. encefalitei de căpuşe	*Flavivirus*/ Flaviviridae	ARN nespiralat (+), învelit	Neuroni, astrocite	Inhibiţie translaţională, parainflamatorie
V. rabic	*Lyssavirus*/ Rhabdoviridae	ARN nespiralat (+), învelit	Neuroni	Toxicitate translaţională, imunostimulare
V. herpetic tip 1 şi 2	*Simplexvirus*/ Herpesviridae	ADN dublu spiralat, învelit	Neuroni	Parainflamator
V. varicelozosterian (Herpes virusul uman-HH3)	*Varicellovirus*/ Herpesviridae	ADN dublu spiralat, învelit	Neuroni	Vasculită
V. Epstein-Barr	*Lymphocryptovirus*/ Herpesviridae	ADN dublu spiralat, învelit	Limfocite	Parainflamator
Cytomegalovirusul (CMV)	*Cytomegalovirus*/ Herpesviridae	ADN dublu spiralat, învelit	Monocite, limfocite	Parainflamator

neuronilor. Retrovirusurile (HIV şi human T-cell lymphotropic virus) tind să determine mielită subacută spre cronică. Familia virusurilor herpetice (HSV, VZV, CMV, EBV) şi virusurile Coxsackie tind să determine inflamaţia substanţei albe (mielită transversă), în timp ce alte enterovirusuri (Polio, enterovirusul 71-EV71) şi flavivirusurile (virusul West Nile), virusul encefalitei japoneze şi virusul encefalitei de căpuşe afectează celulele cornului anterior (paralizie acută flască). [Tabelul VIII]

TABELUL VIII Agenți patogeni virali și sindroamele mielopatice caracteristice [3]

Paralizia acută flască
Picornavirus
V. Polio
V. Coxsackie A și B
Enterovirusul 71
Flavivirusuri
V. West Nile
V. encefalitei japoneze
V. encefalitei de căpușe
Rhabdovirus
V. rabic
Retrovirusuri
HIV
Human T-cell lymphotropic virus (HTLV)
Mielita transversă mixtă +/- Radiculită
Virusuri herpetice
V. Herpes simplex
V. varicelozosterian
Cytomegalovirusul
V. Epstein-Barr

Infecția cu HIV

Patogenie. Patogenia este necunoscută și, împotriva similitudinii anatomopatologice, mielopatia vacuolară nu răspunde la tratamentul cu vitamina B12 sau la asocierea tratamentului antiretroviral cu Ig i.v. (IGIV), sau corticosteroizi. Incidența mielopatiei vacuolare a scăzut considerabil în ultimii ani după introducerea terapiei HAART eficiente. [20]

Când imunitatea celulară scade sub 200 CD4 celule/μl, pacienții pot dezvolta mielopatie vacuolară asociată HIV. Datele existente sugerează un mecanism de neurotoxicitate legat indirect de mecanismul de activare imună indusă și menținută de infecția HIV. [21]

Este posibil ca mediatorii eliberați de macrofage să interfereze cu metabolismul neuronal, de ex. transmetilarea.

Mielopatia vacuolară este prezentă la 20%-50% din pacienții cu SIDA, dar numai 10-20% prezintă simptome clinice.

Anatomie patologică. Din punct de vedere macroscopic, leziunile spongiforme afectează măduva spinării în mod difuz, asemănător cu cele observate în degenerescența medulară combinată subacută asociată cu deficiența vitaminei B12.

Microscopic, se observă vacuolizarea substanței albe a măduvei spinării asociate cu macrofage încărcate cu lipide, în principal fiind afectată măduva toracală. [18]. Procesul de vacuolizare cuprinde cordoanele posterioare și laterale, dar pot fi afectate și cordoanele antero-laterale. În zonele cu vacuolizare severă pot fi observați sferoizi axonali și astrocite activate. La unele cazuri pot fi observate leziuni similare de vacuolizare la nivel cerebral. [1]

Tablou clinic. Pacienții cu mielopatie vacuolară prezintă mielopatie încet progresivă nedureroasă, cu slăbiciune a membrelor inferioare, dificultăți la mers, spasticitate, parestezii ușoare și tulburări erectile. Micțiunile imperioase și incontinența sunt frecvente mai târziu în evoluția bolii. Examenul clinic relevă hipoestezie vibratorie și proprioceptivă, hiperreflexie și spasticitate. Afectarea difuză a măduvei spinării explică absența unui nivel de sensibilitate. În cazul în care este totuși prezent, un nivel de sensibilitate este raportat la nivelul dermatoamelor toracale mijlocii spre cele inferioare, care sunt, de altfel, și regiunile cele mai afectate histologic. Membrele inferioare sunt afectate disproporționat comparativ cu cele superioare.

Mielopatia vacuolară survine frecvent asociată cu encefalopatia HIV și polineuropatia, cea din urmă putând reduce hiperreflectivitatea.

Diagnostic. Mielopatia vacuolară este un diagnostic de excludere la pacienții HIV pozitivi și aceștia ar trebui chestionați dacă tabloul este acut, este prezent la nivel spinal sau durere puternică, sunt afectate predominant membrele inferioare și dacă LCR este semnificativ inflamator (numărul de leucocite >20 de celule/µl, hiperproteinorahie).

Mielopatia vacuolară trebuie deosebită de infecția cu oportuniști, neoplasm și deficiența în vitamina B12.

Examinare imagistică: imagistica este frecvent normală, dar au fost raportate atrofie a măduvei spinării și observații similare cu degenerescență combinată subacută și hipersemnal T2 la nivelul cordoanelor posterioare.

Alte tipuri de explorări: potențialele evocate somatosenzoriale pot fi utile în unele cazuri, relevând prelungirea timpului de conducere centrală, susținând astfel diagnosticul de mielopatie.

Examenul LCR trebuie efectuat pentru a exclude infecțiile cu virusurile herpetice, toxoplasma, BK, CMV, Treponema pallidum, carcinomatoza meningeală.

Examenele de laborator suplimentare includ dozarea serică a vitaminei B12, serologia pentru sifilis și testele pentru HTLV1.

Tratament. În mod obișnuit, nu există tratament pentru mielopatia asociată cu HIV, acesta constând în tratamentul antiretroviral, la care se asociază tratamentul simptomatic al spasticității și tulburărilor sfincteriene.

Infecția cu Human T-cell Lymphotropic Virus (HTLV)

Fiziopatologie și patogenie. Unele evidențe sugerează neurotoxicitate indusă viral, mediată prin celulele T CD8+ sau atac imun asupra SNC neadecvat prin mimetism molecular. [23]

HTLV1 infectează celulele T, celulele gliale, dendritice și endoteliale. Mecanismul prin care acesta induce boala este necunoscut. Există trei ipoteze privind patogenia mielopatiei:

1) Teoria toxicității directe. Celulele gliale infectate cu HTLV1 prezintă antigene virale pe suprafața acestora. Limfocitele citotoxice CD8+ CTL specifice împotriva antigenelor HTLV1 (în special tax) trec bariera hematoencefalică (BHE), atacă celulele infectate și eliberează citokine, care distrug celulele gliale.

2) Teoria autoimunității. Ar exista un antigen „self" al celulei gliale similar unui antigen viral. În consecință, celulele CD4+ T helper trec BHE, confundă celula glială cu celula infectată și reacționează împotriva acesteia într-un mod autoimun, care are ca rezultat moartea celulară. Unele evidențe sugerează atac imun asupra SNC neadecvat prin mimetism molecular.

3) Teoria leziunii bystander sugerează că CD4+ infectate cu HTLV1 și CD8+ CTL specifice anti-HTLV1 migrează de-a lungul BHE și interacționează în interiorul SNC. Această interacțiune determină eliberarea citokinelor și leziuni gliale consecutive.

Anatomie patologică. Mielopatia asociată cu HTLV1/parapareză spastică tropicală (HAM/TSP) a fost descrisă ca boală în două faze, constând într-o fază inflamatorie acută și o fază cronică neurodegenerativă. Examinarea neuropatologică relevă inflamație cronică, infiltrație perivasculară cu macrofage, gliază și degenerarea căilor lungi.

Tablou clinic. Majoritatea pacienților cu HTLV1/parapareză spastică tropicală devine simptomatică în 2 ani de la infecție, cu un debut insidios și progresie lentă a slăbiciunii spastice a membrelor inferioare, disfuncție vezicală urinară (frecventă și imperioasă, precum și retenție) și constipație. De asemenea, aceștia prezintă lombalgie și parestezii la nivelul membrelor. Examenul clinic relevă spasticitate la membrele inferioare și hiperreflectivitate globală, deși membrele superioare nu prezintă slăbiciune semnificativă, reflexul lui Babinski prezent bilateral. Mai rar, se observă ataxie cerebeloasă, atrofie optică, tremor, neuropatie craniană sau periferică, meningită, atrofie musculară sau polimiozită. [2]

Criteriile diagnostice ale OMS pentru HAM/TSP sunt redate în tabelul IX.

Boala poate fi confundată din cauza evoluției lente cu paraplegia spastică progresivă varianta heredofamilială, boala sporadică a neuronului motor sau faza cronică a sclerozei multiple. [1]

TABELUL IX Ghidurile OMS pentru diagnosticul HAM/TSP

Date clinice	Ghiduri
Vârstă şi sex	Majoritatea sporadice şi la adulţi; predomină femeile
Debut	De obicei insidios
Manifestări neurologice principale	Parapareză spastică cronică, care progresează de obicei încet, uneori rămâne staţionară după progresie iniţială Slăbiciune a membrelor inferioare, mai evidentă proximal Tulburări vezicale urinare ca trăsătură precoce; constipaţia survine de obicei mai târziu; impotenţa şi reducerea libidoului sunt frecvente Simptomele senzitive sunt mai evidente decât semnele fizice obiective Lombalgia joasă cu iradiere spre membrele inferioare este frecventă Sensibilitatea vibratorie este frecvent afectată Hiperreflectivitate la membrele inferioare, frecvent cu clonus şi semnul lui Babinski Hiperreflectivitate la membrele superioare, frecvent cu semnele Hoffmann şi Trömner prezente Reflexul maseter mai viu la unii pacienţi
Manifestări neurologice mai puţin frecvente	Semne cerebeloase, atrofie optică, surditate, nistagmus, alţi nervi cranieni afectaţi, tremor al mâinii, reflex achilian absent sau diminuat
Alte manifestări non-neurologice ce pot fi asociate	Alveolită pulmonară, uveită, sindrom Sjögren, artropatie, vasculită, ihtioză, crioglobulinemie, gamapatie monoclonală, leucemie/limfom cu celule T al adultului
Rezultate de laborator	
Sânge	Prezenţa anticorpilor anti-HTLV1 sau a antigenelor Pot fi prezente limfocite lobulate Izolare virală atunci când este posibil
LCR	Prezenţa anticorpilor anti-HTLV1 sau a antigenelor Pot fi prezente limfocite lobulate Hiperproteinorahie uşoară sau moderată Izolare virală atunci când e posibilă

Examene imagistice. RMN medulară poate fi normală sau poate releva atrofie medulară cervicală şi toracală. Precoce în cursul bolii, imagistica demonstrează hipersemnal T2 focal la nivelul măduvei cervicale inferioare, ocazional cu priză de contrast, similar leziunilor observate în scleroza multiplă. Peste 50% din pacienţi prezintă de asemenea modificări în T2 ale substanţei albe cerebrale în contrast cu scleroza multiplă, totuşi, regiunile periventriculare şi juxtacorticale sunt de obicei prezervate.

Tratament. Parapareza spastică tropicală răspunde slab la tratament, nu există trialuri clinice efective până în prezent. Bazat pe fiziopatologia presupusă şi a unor similitudini cu scleroza multiplă, majoritatea pacienţilor se tratează cu steroizi. O evidenţă limitată sugerează că interferonul alfa, ciclosporina sau azatioprina pot fi eficiente, în special în faza timpurie a bolii.

Infecția cu virusul Polio

Patogenie. Virusul străbate limfaticele intestinale și pătrunde apoi în fluxul sanguin, determinând viremie ușoară (viremie primară). Viremia inițială se propagă la țesuturi susceptibile, precum splina și ganglionii limfatici și poate pătrunde în SNC în acest stadiu, unde se poate produce un alt ciclu de replicare. Acesta se produce în primele cinci zile după expunerea inițială. Urmează o viremie de dimensiuni mai mari, aceasta părând că determină boala neurologică.

Calea de pătrundere în SNC ar părea să fie hematogenă, deoarece viremia precedă frecvent boala neurologică, deși mecanismul exact nu a fost bine definit.

O ipoteză este pătrunderea virusului direct în nervii plexului intestinal, cu transport retrograd către sistemul nervos, ceea ce va necesita pasaj transsinaptic pentru a pătrunde în neuronii motori.

A fost sugerată invazia către nervii orofaringelui, aceasta putând fi o explicație pentru forma bulbară primară. A fost recunoscut neurotropismul virusului Polio, în special pentru neuronii motori din coarnele anterioare, celulele Betz din cortexul motor și nucleii motori ai trunchiului cerebral.

O proteină integrală membranară prezentă pe celulele motorii acționează ca receptor celular pentru virusul Polio, asemănătoare cu imunoglobulinele.

Anatomie patologică. La nivelul celulelor coarnelor anterioare se observă cromatoliză și incluziuni intranucleare. Acestea sunt urmate de necroza celulei și de infiltrat celular inflamator neutrofilic. Inflamația afectează, de asemenea, și meningele. Prezența celulelor inflamatorii la nivelul măduvei spinării poate persista timp de săptămâni și se modifică către predominanța mononuclearelor.

Diagnostic:

Examene de laborator. Izolarea virusului și demonstrarea reacției serologice în cazul unui pacient cu paraplegie acută sunt bazele diagnosticului etiologic. Creșterea titrului anticorpilor împotriva unuia dintre serotipurile de virus Polio de patru ori la două titrări este considerată confirmarea diagnosticului. Determinarea anticorpilor neutralizanți este metoda preferată.

Examenul LCR relevă pleiocitoză cu limfocitoză de sute de celule. Proteinorahia este moderat crescută, dar nu mai mare de 100 mg-300 mg/dl. Glicorahia este normală.

Examene neurofiziologice. Examenul electroneurografic relevă viteze de conducere motorii normale. Potențiale de acțiune musculare compuse prezintă amplitudini reduse în grupele musculare afectate. Electromiograma relevă reducerea numărului de unități motorii voluntare, potențiale de denervare. În faza de convalescență, unitățile motorii polifazice se orga-

nizează, eventual, formând potențiale de unitate motorie foarte largi care sunt considerate tipice pentru poliomielită.

Tratament. Tratamentul este suportiv. Trebuie să se acorde atenție deosebită funcției respiratorii prin monitorizarea capacității vitale forțate și să se identifice necesitatea suportului ventilator. Intubația și ventilația mecanică pot fi necesare pentru protecția căilor aeriene. Durerile și hiperalgezia impun administrarea analgezicelor. De asemenea, trebuie efectuată profilaxia trombozei venoase profunde. Kinetoterapia este importantă pentru prevenirea contracturilor și trebuie începută precoce.

Infecția cu virusurile Herpes simplex tip 1 și 2

Patogenie. Când infecția este asociată cu afectarea măduvei spinării, determină mielită transversă. HSV1 și HSV2 sunt virusuri asemănătoare și ambele pot determina mielită. HSV1 pătrunde la nivelul gazdei, inițial prin mucoasa bucală și este o cauză mai puțin frecventă a mielitei, survine mai ales la copii. HSV2 este transmis prin mucoasa genitală, este responsabil de majoritatea cazurilor de mielită și survine la adulți. [25]

Infecția primară cu HSV2 este inițial asimptomatică, dar virusul pătrunde în nervii senzitivi periferici și este transportat către ganglionii rădăcinii posterioare, unde se încorporează în genomul celular și poate rămâne latent timp de ani. În cursul reactivării, particulele virale sunt transportate înapoi către dermatomul senzitiv și poate determina diseminare asimptomatică a particulelor virale și erupție cutanată. Rar, reactivarea determină inflamație la nivelul rădăcinilor posterioare și al măduvei spinării din vecinătate, determinând radiculomielită (sindromul Elsberg). [26]

Tablou clinic. Pacienții prezintă de obicei slăbiciune subacută a membrelor inferioare, care poate ascensiona pe măsură ce virusul se răspândește rostral. Alte caracteristici frecvente sunt amorțeala sau înțepăturile la nivelul dermatoamelor lombosacrate și retenția de urină. Pacienții prezintă frecvent lombalgie. O formă mult mai severă de mielită HSV, mielita necrotică acută, survine la pacienții imunocompromiși. [27]

Examinarea neurologică relevă paraplegie flască cu reflexe osteotendinoase (ROT) abolite. Frecvent, nu se observă răspuns inflamator sistemic.

Diagnostic:

Examen de laborator. Examinarea LCR demonstrează pleiocitoză limfocitară ușoară (10-200 celule/μl) cu hiperproteinorahie, deși mielita acută necrotică poate releva pleiocitoză polimorfonucleară semnificativă. Amplificarea ADN prin PCR este principalul punct al diagnosticului.

Examene imagistice. Imagistica relevă tipic lărgirea măduvei spinării, hipersemnal T2 și priză de contrast la nivelul rădăcinilor și măduvei.

Tratament. Tratamentul constă în administrarea de Acyclovir i.v. timp de 10-14 zile, urmat de Acyclovir oral până la remisiunea sau stabilizarea simptomelor. Rolul corticosteroizilor este incert, dar aceștia nu trebuie administrați în absența terapiei antivirale. [28]

Evoluție. Evoluția este variabilă, dar recuperarea completă este posibilă. Până la 24% din cazuri mielita poate recidiva.

Infecția cu virusul varicelozosterian

Patogenie. Reactivarea virusului de obicei implică un singur dermatom și survine numai o dată pe parcursul vieții gazdei. Rar, pacienții pot prezenta mieloradiculită în cursul reactivării, de obicei la indivizii imunocompromiși.

Anatomie patologică. Studiile anatomopatologice sugerează că virusul determină vasculită necrotică cu demielinizare locală și incluziuni neuronale.

Tablou clinic. Deoarece erupția zosteriană precedă de obicei mielita, cazurile au fost raportate fără erupție. Pacienții prezintă cel mai frecvent timp de zile spre săptămâni parapareză asimetrică progresivă și pierderea sensibilității (mai frecvent a celei termoalgice decât a celei proprioceptive și vibratorii).

Diagnostic:

Examene de laborator. Examenul LCR demonstrează în mod tipic pleiocitoză mononucleară și hiperproteinorahie, acest aspect fiind frecvent la cazurile necomplicate.

Testarea anticorpilor IgM anti-VZV în LCR este mai sensibilă decât PCR, dar ambele metode trebuie folosite.

Examene imagistice. Imagistica relevă de obicei leziuni în hipersemnal T2 asimetrice la nivelul măduvei spinării corespunzător dermatomului afectat.

Tratament. Tratamentul, bazat pe rapoarte de caz și opinia expertului, include Acyclovir i.v. pe perioadă mai lungă și corticosteroizi.

Infecția cu virusul cytomegalic

Virusul cytomegalic (CMV) este un virus ubicuitar, capabil să invadeze celulele neuronale și gliale, dar determină rar simptome la gazde normale.

Patogenie. La pacienții imunocompromiși sever, în special la cei cu HIV cu număr de CD4+ sub 100 celule/μl, CMV poate determina poliradiculomielită lombosacrată, caracterizată prin meningită superficială care se extinde în rădăcinile nervoase și măduva spinării, cu necroză focală a mielinei. [29]

Tablou clinic. Mai rar, mielita necrotică poate surveni fără radiculită.

Diagnostic:

Examene de laborator. Examinarea LCR relevă pleiocitoză în LCR, hiperproteinorahie, ocazional cu hipoglicorahie.

Examene imagistice. Imagistica demonstrează în mod tipic edem medular și priză de contrast periferică, precum și edem al rădăcinilor

nervoase spinale, îngroșare meningeală și aderență a rădăcinilor la sacul tecal.

Tratament. Ganciclovir (5 mg/kg i.v. la 12 ore) sau Foscarnet (90-120 mg/kg/zi). [2]

Infecția cu virusul Epstein-Barr

Patogenie. Afectarea neurologică survine de obicei la copii și adulții tineri în cursul infecției primare și mai puțin frecvent la gazdele imunocompromise, ca pacienții transplantați, prin reactivare.

Anatomie patologică. EBV nu infectează neuronii și puținele studii anatomopatologice disponibile sugerează mai degrabă un mecanism mediat imun al leziunilor decât invazie virală directă.

Tablou clinic. Sindroamele neurologice asociate cu infecția cu EBV includ meningita aseptică, meningoencefalita (în special cerebelita), nevrita craniană și periferică, sindromul Guillain-Barré și mielita. Pacienții cu mielită prezintă de obicei, la 2-3 săptămâni post-infecția primară, slăbiciune musculară flască, nivel scăzut de sensibilitate, frecvent radiculopatie și retenție urinară.

Diagnostic:

Examene de laborator. Examenul LCR demonstrează de obicei pleiocitoză mononucleară cu hiperproteinorahie și glicorahie normală. Testarea serologică în faza acută și convalescență poate confirma infecția EBV acută. Detectarea ADN EBV în LCR prin PCR este un argument puternic pentru rolul patogenic în mielita asociată cu infecția primară.

Examene imagistice. Imagistica poate evidenția hipersemnal T2 medular, priză de contrast și rădăcini nervoase frecvent îngroșate și aderente la sacul dural posterior.

Tratament. Deși Acyclovir inhibă replicarea virală, acesta are impact redus asupra evoluției clinice a infecției cu EBV. Majoritatea pacienților se tratează cu steroizi, cu evoluție relativ bună.

MIELOPATII BACTERIENE

Sifilisul

Anatomie patologică și ***patogenie.*** Inflamația indusă de infecția cu *Treponema* determină edem endotelial și răspuns tisular predominant cu plasmocite. Pe măsură ce infecția continuă, proliferarea fibroblastelor peretelui vascular determină îngustarea lumenului și poate progresa către endarterită obliterantă. Ischemia rezultată și hipoxia tisulară pot determina fibroză mai accentuată și cicatrice în parenchimul tisular. Inflamația

poate determina în continuare distrucție a spațiului meningeal și determină rar arahnoidită fibrozantă.

Tablou clinic. Treponema pallidum pătrunde în SNC la o proporție semnificativă de pacienți în cursul stadiilor primare și secundare și poate determina meningită ușoară, frecvent asimptomatică. [30]

Astăzi, aceasta este cea mai frecventă formă de neurosifilis. Celelalte sindroame sunt grupate frecvent în forme meningovasculare (meningitic și meningovascular) și parenchimatoase (paralizie generalizată și tabes dorsalis). Afectarea medulară sub formă de tabes dorsalis a fost din punct de vedere istoric cea mai frecventă formă de neurosifilis, însă în era post-antibiotice incidența a scăzut mult, cu o relativă creștere a incidenței formelor meningovasculare. Sifilisul meningovascular este caracterizat prin inflamație meningeală cronică și endarterită obliterantă a vaselor mici. Rar, sifilisul meningovascular poate determina infarct medular. [30]

Tabesul dorsal se manifestă prin debutul subacut sau cronic al ataxiei senzitive, anesteziei vibratorii, proprioceptive și durerilor fulgurante. Examinarea fizică demonstrează de obicei hiperreflexie, ataxie senzitivă, anestezie algică profundă, articulații de tip Charcot și pupile de tip Argyll Robertson (mioză, anizocorie, reflex fotomotor abolit, reflex de convergență prezent). [31]

Modificările anatomopatologice ale tabesului dorsalis se găsesc predominant la nivelul rădăcinilor dorsale și cordoanelor posterioare, mai jos de nivelul toracic mijlociu, cu modificări inflamatorii limfocitare, glioză astrocitară și demielinizare care afectează fasciculele gracilis și Lissauer. [32]

Fiziopatologia exactă este neelucidată încă.

Asociat tabesului dorsalis și infarctului medular, Treponema pallidum poate determina alte forme de mielopatie. Formele spinale, excepțional de rare, includ pahimeningita hipertrofică, goma medulară, sindromul de corn anterior și siringomielie și, prin mecanism indirect, anevrismul aortic cu sindrom de corn anterior, deformări de tip Charcot ale vertebrelor cu compresiune medulară. Actualmente, meningomielita este cea mai frecventă afectare determinată de sifilis a măduvei spinării. [33]

Aceasta este prezentă la 6 ani post-infecție, cu parapareză spastică, asimetrică.

În tabelul X sunt redate semnele și simptomele asociate cu sindroamele neurosifilisului și intervalul de timp până la apariția acestora.

Diagnostic:

Examene de laborator. Dacă rezultatele serice pentru Treponema sunt negative, sifilisul este exclus și trebuie luate în considerație alte cauze. Dacă rezultatele serice sunt pozitive, confirmarea neurosifilisului în general necesită examinarea LCR.

TABELUL X Semnele și simptomele asociate cu sindroamele neurosifilisului și intervalul de timp până la apariția acestora [35]

	Timpul de la infecția inițială până la apariția sindromului
Neurosifilisul asimptomatic	0-25 de ani
Manifestat prin evidența inflamației la nivelul SNC în absența oricărui semn sau simptom	
Meningita sifilitică	0-2 de ani
Caracterizată prin cefalee, semne meningeale, afectare a nervilor cranieni, pleiocitoză limfocitară	
Sifilisul meningovascular	1-10 de ani
Pacienții prezintă hemiplegie, convulsii, comă	
Neurosifilisul parenchimatos	5-25 de ani
Sindrom care se manifestă prin tulburări psihice, tulburări mnezice, concentrație redusă, sau tabes dorsalis cu dureri lancinante, mers talonat, anestezie proprioceptivă	
Goma sifilitică	10-25 de ani
Simptome legate de localizarea gomei în SNC	

Profilul LCR relevă inflamație ușoară. VDRL în LCR pozitiv confirmă diagnosticul, dar sensibilitatea sa este redusă, astfel, un rezultat negativ al testului nu exclude diagnosticul. Dacă VDRL în LCR este negativ, dar există evidența serologică pentru sifilis și este prezent un sindrom clinic compatibil, poate fi utilizat testul fluorescent al absorbției anticorpilor treponemici pentru a confirma, deoarece este înalt sensibil (dar nu specific).

Examene imagistice. RMN demonstrează în tabes atrofie medulară și hipersemnal T2, care nu se încarcă cu contrast la nivelul regiunii medulare posterioare. [34]

Caracteristicile imagistice ale meningomielitei sunt variabile, de la hipersemnal T2 la nivelul măduvei cervicale cu priză de Gadolinium, la priză de contrast superficială glială cu reproducere directă a semnalului tipic T2 și T1 post-contrast. [33]

Tratament. Tratamentul constă în administrarea penicilinei. În cursul inițierii acestui tratament, simptomele clinice se pot agrava prin creșterea bruscă a antigenelor patogene secundare lizei spirochetelor (reacția Jarisch-Herxheimer). Aceasta este importantă pentru mielita sifilitică, care este frecvent tratată cu corticosteroizi.

Penicilina G se administrează în doză de 18-24 milioane unități/24 h (3-4 MU la 4 h), timp de 10-14 zile. Ca alternative, CDC recomandă Procainpenicilină, Probenecid și Ceftriaxonă.

Durerile fulgurante răspund la tratamentul cu Gabapentin sau Carbamazepină. Se mai pot administra analgezice, dar opiaceele trebuie

evitate. Atropina și Fenotiazina sunt considerate utile în tratamentul crizelor viscerale. Articulațiile neuropatice de tip Charcot pot beneficia de orteze sau artrodeze.

Monitorizarea neurologică a pacienților trebuie efectuată la 3-6 luni post-terapie și LCR retestat. Dacă pacientul devine asimptomatic și anomaliile LCR s-au remis, nu mai este necesar tratament în continuare. Urmărirea clinică trebuie să continue până la un an, când trebuie reevaluat examenul LCR. Se consideră că un test serologic slab pozitiv (VDRL), după ce numărul elementelor și proteinorahia au revenit la normal, nu reprezintă o indicație pentru tratament adjuvant. Dacă după 6 luni persistă numărul crescut de elemente și proteinorahia crescută în LCR, se recomandă repetarea curei de penicilină. [35]

Boala Lyme

Patogenie. Inoculate cutanat de către căpușe, spirochetele migrează centrifug, marginea eritemului migrans conținând în mod clasic o cantitate mare de spirochete. Bacteriile pot disemina și hematogen. Bacteriile diseminate pot avea sediul și în alte organe. SNC este invadat precoce în infecții.

Ca și sifilisul, această infecție se poate remite spontan sau persistă, determinând boală neurologică succesivă, care poate fi scurtă și autolimitată sau progresivă.

Unele studii sugerează că *Borrelia burgdorferi* prezintă o afinitate specială pentru oligodendroglie sau pentru gangliozidele pe care le produce. [36]

Se pare că aceasta ar putea explica predilecția aparentă pentru substanța albă.

Tablou clinic. Infecția precoce este de obicei asociată cu eritemul migrator. Triada clasică a afectării neurologice precoce include paralizie facială periferică, meningită aseptică și radiculită parțială. Mielita transversă este o manifestare rară a bolii Lyme precoce, de obicei ca leziune segmentală la nivelul radiculitei dureroase (de ex., sindromul Bannwarh). Mai frecvent raportată în Europa, reprezintă o serie redusă de afectare precoce în boala Lyme neurologică (4% în unele serii). [37]

În Europa s-a descris în boala Lyme tardivă o mielopatie cronică și progresivă. În SUA, mielita transversă este limitată la raportări de cazuri și survine în general în boala diseminată precoce. [38]

Diagnostic:

Examene de laborator. În momentul afectării neurologice, evidența serologică a infecției este prezentă la toate cazurile. ELISA este folosită pentru screening și Western blot pentru confirmare. Evaluarea LCR relevă în mod tipic pleiocitoză limfocitară, hiperproteinorahie, glicorahie

normală și index IgG crescut. Un raport crescut al nivelului LCR/ser al imunoglobulinei specifice Lyme este înalt suportiv pentru Lyme cu afectare a SNC.

Examene imagistice. Imagistica medulară este de obicei normală, dar poate demonstra leziuni ale măduvei în imaginile în T2w la nivelul prizei de contrast meningeale și radiculare. [38,39]

Tratament. Pentru mielita transversă asociată cu meningoradiculita Bannwarth, Ceftriaxona i.v. este de ales, de obicei administrată 14-29 de zile, asociată cu corticosteroizi oral sau i.v. pe durată scurtă.

Tuberculoza

Mycobacterium tuberculosis (bacilul Koch – bK) este un agent patogen aerob care se dezvoltă lent și poate determina infecție SNC.

Tuberculoza SNC, în forma primară de meningită tuberculoasă, reprezintă 1% din cazurile de tuberculoză și 6% din cazurile de tuberculoză extrapulmonară. La nivelul SNC, aceasta ia de obicei forma meningitei prin ruperea unui focar meningeal în spațiul subarahnoidian. Alte complicații ale TB, precum tuberculomul parenchimatos sau arahnoidita spinală, pot surveni ca parte din diseminarea primară la copii și adulții tineri. Mai puțin de jumătate din pacienții cu TB a SNC prezintă simptome pulmonare la debut.

Meningita spinală se asociază cel mai frecvent cu boala intracraniană, deși aceasta poate surveni izolat.

Anatomopatologie. Anatomopatologic, meningita tuberculoasă spinală se caracterizează prin exsudat granulomatos dens ce umple spațiul subarahnoidian și se întinde pe mai multe segmente, înconjurând meningele și rădăcinile nervoase. [42]

În unele cazuri, afectarea spinală poate evolua către siringomielie. Vasele sanguine pot fi, de asemenea, afectate direct de mieloradiculita granulomatoasă sau printr-un proces vasculitic indus de mediul proinflamator citokinic.

În arahnoidita spinală, procesul anatomopatologic subiacent responsabil pentru lezarea măduvei și rădăcinilor este reprezentat de adeziunile arahnoidiene care determină obstrucția fluxului LCR și ocluzia vaselor sanguine. [41,43]. Măduva și nervii pot fi înconjurați de exsudat gelatinos și de edem. Blocarea LCR în radiculomielita tuberculoasă prezintă predilecție către regiunea toracală. [44]

Patogenie și tablou clinic. Tuberculoza canalului vertebral a fost clasificată în cinci forme anatomoclinice, conform lui Griffiths D.L., citat de [45]: tipul I, tuberculoza corpului vertebral, cu compresiune medulară; tipul II, tuberculoza extradurală fără afectare osoasă; tipul III, leziuni vasculare de tipul endarteritei specifice, cu tromboză și ischemie a măduvei; tipul IV, tuberculom intramedular; tipul V, arahnoidita.

Cea mai frecventă cauză a mielopatiei la pacienții cu tuberculoză este infecția corpului vertebral sau boala Pott. Răspândindu-se prin sistemul venos vertebral, aceasta afectează predominant segmentul anterior al măduvei spinării toracale și lombare, determinând prăbușirea acestor corpuri vertebrale, cu afectare secundară a rădăcinii spinale și a măduvei. Majoritatea pacienților cu această diformitate acuză lombalgie, slăbiciune a membrelor inferioare și prezintă gibozitate. [46]

Tuberculoza determină mai puțin frecvent tuberculoame intramedulare sau intradurale, mieloradiculită granulomatoasă, vasculită a arterei spinale cu infarct medular sau encefalomielită acută diseminată.

Aceste forme de tuberculoză survin tipic în asociere cu meningita, dar se pot manifesta și numai prin simptome mielopatice.

Tuberculoamele epidurale sau intramedulare se manifestă de obicei prin simptome mielopatice, depinzând de topografia granuloamelor.

În mieloradiculita granulomatoasă, bK pătrunde în SNC pe cale hematogenă, apoi se răspândește în SNC prin spațiul subarahnoidian. Pacienții prezintă de obicei un prodrom acut sau subacut (1-2 luni). În rare cazuri, evoluția este cronică, urmată de simptome culminante relativ rapid, incluzând durere radiculară, parestezii, slăbiciune flască a membrelor inferioare cu reflexul Babinski prezent și tulburări sfincteriene urinare. Măduva toracală este afectată cel mai frecvent, urmată de regiunile lombară și cervicală.

Radiculomielita (arahnoidita) poate surveni la pacienții HIV pozitivi.

Arahnoidita (radiculomielita) este rar raportată, chiar și în țările unde tuberculoza este frecventă. Arahnoidita tuberculoasă este diferită de alte tipuri de arahnoidită, prin faptul că afectează frecvent măduva spinării, meningele și rădăcinile nervoase și, de aceea, ar trebui să fie considerată mai adecvat radiculomielită decât arahnoidită.

În cursul meningitei tuberculoase, frecvența blocurilor spinale secundare arahnoiditei cu manifestări clinice de radiculomielopatie poate varia de la 7, la 42%.

Au fost descrise patru mecanisme majore care determină afectarea măduvei spinării: *1)* edem al zonelor marginale ale măduvei, secundar probabil stazei venoase secundare presiunii asociate cu meningita; *2)* mielomalacie ischemică secundară vasculitei sau post-ocluzie trombotică a vaselor meningeale; *3)* rar, infarct medular secundar ocluziei vasculare; *4)* formarea de tuberculoame intramedulare cu necroză pericentrală.

Diagnostic:

Examene de laborator. Examenul LCR relevă tipic pleiocitoză limfocitară moderată, hipoglicorahie (observată la o treime din cazuri) și hiperproteinorahie indicând bloc spinal. Frotiurile de LCR colorate cu acid-alcool și culturile sunt pozitive până la 80% din meningitele TB, dar sensibilitatea pentru afectarea spinală în absența meningitei nu este bine

stabilită. Rezultatele testului cutanat la tuberculină (PPD) pot fi pozitive numai la 40% dintre acești pacienți.

Investigații imagistice. Investigația de elecție în tuberculoza spinală este RMN cu administrare de Gd-DTPA.

RMN relevă în morbul Pott hiposemnal T1 cu hipersemnal T2 cu priză de contrast, progresând către prăbușirea corpului vertebral și compresiune medulară. Tuberculoamele prezintă priză de contrast circulară cu hiposemnal T1 și hipersemnal T2 central.

În mieloradiculita granulomatoasă, RMN poate releva priză de contrast și îngroșarea meningelor și a rădăcinilor spinale, cu obliterarea spațiului subarahnoidian și semnal focal sau difuz intramedular pe imaginile în T2w, și grade variabile de edem și efect de masă. Imaginile în T1w post-contrast pot releva priză de contrast leptomeningeală. Rădăcinile nervoase pot fi aglutinate și prezintă priză de contrast depinzând de gradul afectării.

Tratament. Tratamentul tuberculozei spinale este același ca și pentru celelalte forme de meningită TB, respectiv patru tuberculostatice timp de 2 luni, urmate de 7-10 luni de Isoniazidă (HIN) și Rifampicină. La pacienții care se deplasau în momentul diagnosticului (afectare vertebrală primară cu durere), terapia medicamentoasă s-a dovedit a fi la fel de efectivă ca și asocierea terapiei medicale cu cea chirurgicală.

Corticosteroizii prezintă un efect benefic la pacienții cu bloc spinal; se pare că aceștia pot opri accentuarea semnelor neurologice sau chiar opresc apariția acestora.

După unii autori, administrarea intratecală a corticosteroizilor este benefică, după alții valoarea terapeutică a acestora este îndoielnică.

O terapie adjuvantă este reprezentată de hialuronidază, care se administrează la cazurile cu arahnoidită ce survine în cursul terapiei tuberculostatice asociate cu corticosteroizi. [42]

Instabilitatea corpului vertebral impune intervenția chirurgicală.

În funcție de durată, topografie, nivel spinal, pacienții prezintă evoluție variabilă, cei cu afectare lombară prezentând evoluție mai bună decât cei cu afectare toracală.

Diagnosticul diferențial al mielopatiei infecțioase. După cum este indicat anterior, algoritmul diagnostic sugerat și criteriile deosebesc în primul rând mielopatiile inflamatorii de cele neinflamatorii. Dacă anamneza și evaluarea nu sugerează un proces inflamator sistemic sau în LCR, trebuie luate în considerație cauzele ischemice, metabolice sau structurale. Mielopatia vasculară poate fi ușor de recunoscut în contextul infarctului în teritoriul arterei spinale anterioare (debut brusc al simptomelor, cu păstrare relativă a funcției cordoanelor posterioare). Este mult mai dificil de recunoscut în contextul unui infarct venos sau al unei

malformații vasculare. Infarctul venos poate fi suspicionat când anamneza clinică și studiile serologice sunt sugestive pentru stare protrombotică (tromboză venoasă profundă, embolism pulmonar, livedo reticularis, anticorpi antifosfolipidici, mutația factorului V Leyden, rezistența proteinei C sau mutația genei protrombinei). O malformație vasculară (fistulă arteriovenoasă durală, malformație arteriovenoasă, angiom cavernos) poate fi suspicionată dacă imagistica sugerează prezența unor goluri de flux sau sângerare la nivelul măduvei spinării. O fistulă arteriovenoasă durală este mai probabil să apară la bărbații peste 40 de ani și se poate manifesta prin agravare sacadată sau mielopatie progresivă. Pacienții cu fistulă arteriovenoasă durală pot prezenta o dependență posturală a simptomelor și durerea este de obicei o caracteristică predominantă. Angiografia spinală este investigația de elecție pentru a defini prezența unei malformații vasculare.

Embolia fibrocartilaginoasă este o cauză rară de mielopatie. În majoritatea cazurilor, creșterea bruscă a presiunii intraabdominale a precedat debutul simptomelor, cu embolizarea fragmentului fibrocartilaginos la nivelul măduvei. Explicația este că nucleul pulpos herniază vertical în sinusoidele corpului vertebral, ca răspuns la creșterea marcată a presiunii, urmată de hernierea în continuare prin canalele vasculare în parenchimul medular. Embolia fibrocartilaginoasă trebuie suspicionată la un pacient cu debutul brusc al mielopatiei, care ajunge la apogeu în câteva ore și cu antecedente de presiune intraabdominală sau intratoracică crescută. Imagistica poate releva reducerea acută a înălțimii discului intervertebral și modificări ale platoului intervertebral adiacente unei zone de anomalii ale semnalului T2 în interiorul măduvei spinării.

Mielopatia de iradiere se poate dezvolta oricând până la 15 ani de la radiația ionizantă. Studiile anatomopatologice au relevat afectare predilectă a țesutului mielinizat și a vaselor sanguine și se pare că moartea celulară a oligodendrocitelor și a celulelor endoteliale contribuie la boala clinică. Pacienții pot prezenta spasticitate lent progresivă, slăbiciune musculară, hiperreflexie și micțiuni imperioase. Frecvent există anomalii de semnal T2 corespunzător care nu se încarcă cu substanță de contrast și afectează mai frecvent substanța albă superficială.

Mielita transversă poate fi forma de prezentare a sclerozei multiple. Pacienții care au fost în cele din urmă diagnosticați cu scleroză multiplă prezintă de obicei semne clinice asimetrice, simptome predominant senzitive cu relativă conservare a sistemelor motorii, leziunile de scleroză multiplă extinzându-se peste mai puțin de 2 segmente spinale, RMN cerebrală anormală și benzi oligoclonale în LCR.

Un pacient cu demielinizare monofocală în SNC (mielită transversă sau nevrită optică) a cărui RMN cerebrală relevă leziuni de demielinizare

prezintă 83% șansa de a întruni criteriile clinice pentru scleroză multiplă de-a lungul decadei următoare, comparativ cu 11% pacienți cu RMN cerebrală normală.

PRINCIPII GENERALE DE TRATAMENT

Tratamentul este atât suportiv, cât și specific bolii.

Măsuri generale. În cazul unei tetrapareze acute este indispensabil ca în urgență și înaintea începerii anchetei etiologice să se evalueze funcțiile vitale și să se asigure o supraveghere clinică de calitate. Într-adevăr, prognosticul vital precoce este mai frecvent legat de importanța și rapiditatea extensiei paraliziei decât de cauza acesteia. Principalul risc al acestor pacienți este decompensarea funcției respiratorii. Insuficiența respiratorie se poate instala în câteva minute și întârzierea intubării poate antrena complicații severe. [57]

Aprecierea acestei funcții este inițial de natură clinică: măsurarea frecvenței respirației, evaluarea amplitudinii toracice, apariția tirajului intercostal și a respirației paradoxale (inversarea mișcărilor diafragmului). Este necesară măsurarea sistematică a capacității vitale prin spirometrie și aprecierea mișcărilor diafragmului prin scopie. Gazometria sanguină, în absența patologiei bronhopulmonare existente, rămâne normală până la decompensarea acută și nu are valoare predictivă.

Criteriile de internare în Secția de Terapie Intensivă sunt redate în tabelul XI.

TABELUL XI Criteriile de internare în Secția de Terapie Intensivă

1. Risc de decompensare respiratorie: afectarea mușchilor respiratori, ortopnee, cianoză, saturație în O_2 sub 90%, spirometrie sub 50%
2. Tetrapareză acută cu agravare rapidă
3. Tetrapareză severă de etiologie nedeterminată

Acești pacienți sunt de asemenea expuși complicațiilor legate de statul la pat: tromboflebitele și emboliile pulmonare vor fi prevenite printr-un tratament anticoagulant profilactic. Infecțiile urinare prin incontinență sau retenție justifică sondajul, iar escarele trebuie prevenite printr-un nursing adecvat.

Tratamentul etiologic, în cazurile pentru care există acest tratament (antiviral, antibacterian etc.). Corticosteroizii reprezintă principalul tip de tratament în mielita transversă postinfecțioasă și asociați în mielita

transversă cu etiologie suspicionată a fi infecțioasă (dexametazonă 10 mg la 6 ore sau metilprednisolon 1 000 mg), timp de 3-5 zile.

Cazurile refractare de mielită transversă postinfecțioasă pot fi tratate cu imunoglobuline i.v., Ciclofosfamidă sau Rituximab, dar nu există trialuri controlate. [3]

Schimburile plasmatice sunt utile în mielitele transverse de etiologie neinfecțioasă. [59,60]

Tratamentul pe termen lung. Mulți pacienți cu mielită transversă necesită îngrijiri de reabilitare pentru a preveni complicațiile secundare ale imobilității și de a ameliora abilitățile lor funcționale. Este important să se înceapă terapiile ocupaționale și fizice precoce în cursul recuperării pentru a preveni problemele legate de inactivitate, ca escarele, contractura țesutului moale care duce la limitarea mișcărilor. După perioada de recuperare precoce, educarea familiei este esențială pentru dezvoltarea unui plan strategic pentru a rezolva provocările determinate de independența reîntoarcerii în comunitate. Testarea și fixarea atelelor pentru menținerea pasivă a poziției optime a membrelor ce nu pot fi mobilizate activ este o parte importantă a managementului acestui stadiu.

Managementul pe termen lung al mielitei transverse necesită atenție pentru mai multe probleme: depresia, spasticitatea, disfuncții intestinale, ale vezicii urinare și sexuale.

Cazuri clinice

CAZ 1: Pacient de sex masculin, 74 de ani, se internează în Clinica de Chirurgie pentru întreruperea tranzitului intestinal pentru materii fecale și gaze de 5 zile, meteorism abdominal și dureri abdominale difuze.

Antecedente personale patologice: fără importanță.

Examenul clinic general a relevat abdomen meteorizat, dureros difuz la palpare.

Examenele biologice uzuale au fost normale.

Ecografia abdominală nu a evidențiat aspecte sugestive pentru prezența unei formațiuni tumorale.

Radiografia abdominală pe gol a evidențiat distensia colonului.

Colonoscopia nu a relevat obstacole mecanice sau alte modificări ale pereților intestinali.

Examenul CT abdominal cu administrarea substanței de contrast i.v. și intraluminală, de asemenea, nu a evidențiat obstacole mecanice sau alte modificări ale pereților intestinali și nici prezența unor formațiuni patologice abdominale.

A fost infirmată astfel o cauză obstructivă a sindromului dureros abdominal.

La 4 zile de la internare, pacientul prezintă deficit motor al membrelor inferioare și retenție acută de urină.

Examenul neurologic a relevat: paraplegie, hipotonie la membrele inferioare, ROT abolite la membrele inferioare, reflexul lui Babinski prezent bilateral, anestezie superficială cu nivel superior la T1, anestezie proprioceptivă la membrele inferioare, glob vezical.

S-a stabilit diagnosticul: Mielită transversă T1 acută.

Pacientul a fost transferat în Clinica de Neurologie.

Examenul LCR recoltat prin puncție lombară a evidențiat aspect clar, numărul elementelor 14/mm^3, 90% limfocite, albuminorahie 0,90 g/l, glicorahie 56 mg/dl, clorurorahie 7,3 g/l.

RMN vertebromedulară toracală a relevat atât pe secțiunile sagitale, cât și pe cele axiale hipersemnal T2 în centrul măduvei spinării pe toată lungimea.

La 72 de ore de la data transferului pacientul acuză dureri la nivelul dermatomului T7 stâng și prezintă o erupție cu aspect veziculos la nivelul dermatomului T7 stâng, sugestiv pentru herpes zoster.

S-a stabilit diagnosticul: Herpes zoster T7 stâng. Mielită transversă T1-T12 acută secundară infecției cu virusul varicelozosterian. Pseudoocluzie intestinală.

S-a instituit tratament cu Acyclovir 800 mg × 5 pe zi timp de 7 zile, Dexametazonă 8 mg × 2 pe zi – 7 zile, simptomatice și topice.

Evoluția a fost favorabilă, cu remisiunea în totalitate a simptomatologiei abdominale și neurologice după o lună de la debut și ameliorarea celei cutanate.

Discuții. În literatura de specialitate au fost descrise cazuri de disautonomie post-infecție cu virusul varicelozosterian constând în pareză gastrică, pseudoocluzie intestinală și pareză vezicală urinară. Herpes zoster al regiunii anogenitale se poate complica cu tulburări ale micțiunii și defecației.

Peste 50% din pacienții cu pandisautonomie acută prezintă o infecție virală anterioară debutului simptomelor, mononucleoză infecțioasă, infecție herpetică, rubeolă, oreion, infecție cu virus Coxsackie.

Etiopatogenia pandisautonomiei acute nu este pe deplin cunoscută, a fost sugerat un mecanism inflamator mediat imun.

Au fost raportate anomalii EEG și disfuncție hipotalamică tranzitorie. Unii autori au relevat la câțiva pacienți mișcări oculare anormale. Bazat pe aceste constatări, au postulat o afectare a neuronilor colinergici de la nivelul SNC care au similitudini antigenice cu neuronii vegetativi postganglionari. Cel mai probabil, afectarea profundă a funcțiilor vegetative este o afecțiune localizată periferic, precum sindromul Guillain-Barré, frecvent cu evoluție severă și disfuncții reziduale.

Pandisautonomia acută poate fi definită ca disfuncție a sistemului nervos vegetativ cu debut acut sau subacut, caracterizată prin tulburarea funcțiilor simpatice și parasimpatice, evoluție monofazică, recuperare totală sau parțială.

Tulburarea vegetativă poate implica atât sistemele colinergice, cât și pe cele adrenergice, sau poate fi selectivă numai pentru una dintre acestea.

Disautonomia poate fi asociată cu boli metabolice (diabet zaharat, amiloidoză etc.), infecții virale, cauză toxică sau poate fi idiopatică.

CAZ 2: Pacientă de 43 de ani, se internează pentru febră persistentă, asociată cu sindrom meningeal, paraplegie flască, anestezie pentru toate tipurile de sensibilitate la membrele inferioare și retenție acută de urină.

Antecedentele personale patologice erau fără importanță, pacienta nu a putut preciza dacă a fost vaccinată BCG.

Afecțiunea a debutat în urmă cu 10 zile, cu febră de 38,7°C și vărsături. A fost internată inițial într-o Secție de Medicină internă, unde s-a suspicionat colecistită acută, s-a instituit tratament cu ampicilină 2 g/24 h. Febra s-a menținut și pacienta acuza cefalee. Constatându-se sindrom meningeal, pacienta a fost transferată în Secția de Boli infecțioase.

Examenul clinic general și cel neurologic au fost normale, cu excepția sindromului meningeal.

S-a efectuat o puncție lombară, examenul LCR evidențiind aspect clar, numărul elementelor 30/mm^3, de tip limfocitar, proteinorahie 0,5 g/l, glicorahia și clorurorahia normale. Examenul direct și cultura bacteriologică standard ale LCR au fost negative.

La terapia antibiotică (ampicilină și gentamicină) s-au asociat și corticoizi. În pofida tratamentului, starea generală s-a agravat în continuare, cu apariția rahialgiilor dorsolombare, urmate de survenirea rapidă a paraplegiei flasce, ROT abolite la membrele inferioare, anesteziei termoalgice cu nivel superior la T8, retenției acute de urină și constipației. Asociat, pacienta prezenta tulburarea stării de conștiență cu confuzie și perioade de agitație psihomotorie, alternând cu obnubilare.

S-a efectuat o a doua puncție lombară (după efectuarea examenului fundului de ochi, care a fost normal), care a relevat LCR xantocrom, aspect clar, pleiocitoză cu 250 elemente/mm^3, cu 85% limfocite, hiperproteinorahie 12 g/l, hipoclorurorahie 6,5 g/l și hipoglicorahie 0,125 g/l. Colorațiile pentru bacilii acid-alcoolo-rezistenți și cu tuș de China au fost negative.

Examenele de laborator au evidențiat hiperleucocitoză 12 000/mm^3 cu 74% polimorfonucleare neutrofile, anemie moderată cu Hb 10,3 g/dl, sindrom inflamator moderat.

Radiografia pulmonară a fost sugestivă pentru sechele de TB pulmonară.

Radiografiile coloanei vertebrale nu au evidențiat leziuni osoase la nivelul acesteia.

S-a efectuat mielografie cu Omnipaque, care a relevat fragmentarea și fixarea substanței de contrast de-a lungul canalului spinal începând cu nivelul T12.

Examenele CT cerebrale și medulare au fost normale.

PPD la tuberculină a fost negativ.

Cultura din LCR pe mediu Löwenstein a fost negativă.

Serologia HIV a fost negativă.

Diagnosticul stabilit: Meningită tuberculoasă cu radiculomielită (arahnoidită) T12.

S-a instituit cvadruplă terapie antituberculoasă (izoniazidă 300 mg/24 h, rifampicină 600 mg/24 h, etambutol 1 g/24 h, pirazinamidă 1,5 g/24 h) timp de două luni, apoi dublă terapie antituberculoasă (izoniazidă și rifampicină) asociată cu corticoterapie pe cale generală – prednison 1,5 mg/kg/24 h timp de o lună, apoi 1 mg/kg/24 h luna următoare și apoi în doze progresiv descrescânde.

Evoluția a fost satisfăcătoare, după două luni pacienta fiind capabilă să execute mișcările pe planul patului, ulterior mers posibil cu sprijin, tulburările de sensibilitate s-au remis; tulburările de micțiune persistând, s-a menținut sonda urinară două luni.

La cea de-a doua puncție lombară efectuată la 12 zile după prima și după 9 zile de tuberculostatice s-au evidențiat: proteinorahie de 3,1 g/l, pleiocitoză 50 elemente/mm^3 și glicorahie normală.

Proteinorahia fiind 1,8 g/l la 14 luni de la debutul bolii și restul parametrilor LCR normali, s-a decis administrarea intratecală a trei bolusuri a 40 mg de metilprednisolon din două în două zile. Repetarea puncției lombare după cea de-a doua doză a evidențiat reducerea proteinorahiei la 0,8 g/l.

Discuții. La cazul prezentat, examinarea inițială a LCR a sugerat meningită bacteriană amputată de terapia cu antibiotice. Survenirea tabloului neurologic cu topografie medulară a înclinat însă balanța diagnostică către meningită TB cu complicații medulare. Ameliorarea tabloului clinico-biologic sub tratamentul tuberculostatic este un argument forte în favoarea etiologiei TB.

Confirmarea bacteriologică a etiologiei TB, mai ales cu topografie extrameningeală permițând izolarea bK, prezintă o mare dificultate, fapt constatat și de alți autori.

În momentul spitalizării acestui caz nu dispuneam de tehnica PCR, mult mai sensibilă, specifică și rapidă.

Complicațiile neurologice ale meningitei TB sunt proteiforme, fiind localizate fie la nivel cerebral, fie la nivel medular. TB canalului vertebral poate fi extra- sau epidurală, aproape întotdeauna secundară morbului Pott, excepțional de rar epiduritei vertebrale fără leziuni osoase.

TB poate fi intradurală cu leziuni intra- sau extramedulare secundare unui infarct medular secundar arteritei specifice. Leziunea anatomopatologică este cel mai frecvent arahnoidita, urmată de tuberculomul intramedular.

Aspectul xantocrom al LCR și hiperproteinorahia cu sau fără pleiocitoză orientează către blocajul arahnoidian generat de leziunile menționate.

Din punct de vedere clinic acesta se caracterizează fie prin sindrom de compresiune medulară, fie prin mielită acută.

Există însă și tuberculom intramedular sau mase granulomatoase extradurale care pot determina sindrom de compresiune medulară fără sindrom meningeal; pot exista tulburări sfincteriene urinare (vezică neurogenă, retenție de urină) fără tulburări motorii sau senzitive.

Arahnoidita poate fi primară, cu punct de plecare tuberculoamele meningeale sau medulare, sau secundară unei meningite TB și secundară unei TB vertebrale. Cele mai multe cazuri de arahnoidită sunt secundare unei meningite TB, survenind fie în faza acută, fie în faza cronică a acesteia.

Tratamentul constă în administrarea a cel puțin trei tuberculostatice timp de un an.

Asocierea corticoterapiei este controversată.

Dozele mari de corticosteroizi administrate la pacienta noastră au avut un efect benefic, dovada fiind reducerea proteinorahiei. Majoritatea autorilor opinează pentru administrarea acestora timp de 4-6 săptămâni pentru prevenirea blocajului și a edemului cerebral. Unele studii au dovedit eficacitatea corticoterapiei intraarahnoidiene.

CAZ 3: Pacient de 23 de ani, se internează în Clinica de Boli infecțioase pentru stare febrilă (38°C), dureri toracale posterioare drepte iradiate anterior și reducerea forței musculare la membrele inferioare.

În urmă cu o lună acesta a prezentat un furuncul toracal posterior drept care a fost exprimat, nu a urmat antibioterapie.

Simptomatologia a debutat în urmă cu trei săptămâni, cu dureri interscapulovertebrale cu caracter progresiv, apoi iradiate anterior în dreapta; de două zile pacientul prezenta febră, pe care a tratat-o cu simptomatice, iar de 24 de ore acuza dificultăți la micțiune și amorțeli la nivelul membrelor inferioare; în ziua internării a constatat deficit motor al membrelor inferioare.

Antecedentele heredocolaterale și personale patologice erau lipsite de importanță.

Examenul clinic general a relevat cicatricea toracală posterioară dreaptă post-furuncul exprimat.

Examenul neurologic a evidențiat paraplegie flască, ROT diminuate la membrele inferioare, reflexul lui Babinski prezent bilateral, anestezie termoalgică cu nivel superior la T4, glob vezical (sondă vezicală à demeure).

Examenele de laborator au relevat număr crescut de leucocite 19 000/mm^3 cu deviere la stânga a formulei leucocitare, VSH 80 mm/h.

RMN medulară a relevat o masă cu hipersemnal în T2 cu contur anfractuos la nivel epidural, care înconjoară măduva spinării, întinzându-se de la T1 către regiunea inferioară toracală, reducere de volum a măduvei secundară compresiunii la nivel toracal superior, sugestivă pentru abces epidural.

Diagnosticul stabilit: Abces epidural T1 cu sindrom de compresiune medulară.

Bolnavul a fost transferat de urgență în Clinica de Neurochirurgie, unde s-a efectuat laminectomie de urgență. Au fost recoltate probe tisulare pentru examenul anatomopatologic și analiză microbiologică.

Examenul anatomopatologic a remarcat inflamație cronică activă, colorația Gram a fost negativă.

Pe culturile din țesuturi s-a dezvoltat Staphylococcus aureus.

Hemoculturile pe medii aerobe și anaerobe au fost negative.

S-a instituit tratament cu ceftriaxonă i.v. 2 g/24 h, timp de 30 de zile.

Recuperarea neurologică a fost bună, mersul a fost posibil cu sprijin în cadru după trei săptămâni, tulburările de sensibilitate s-au ameliorat parțial. După două luni mersul a fost posibil cu sprijin în baston, tulburările urinare s-au remis.

Discuții. Furunculele exprimate și pentru care nu s-a instituit antibioterapie reprezintă o cauză frecventă a abceselor epidurale medulare.

Simptomatologia abcesului epidural medular survine insidios la pacientul anterior sănătos, pentru ca ulterior tabloul clinic să se agraveze prin patologia neurologică.

Trebuie să se ridice suspiciunea de abces epidural medular la pacienții cu dureri de spate, mai ales la cei cu sindrom inflamator asociat. Pacienții prezintă de obicei dureri de spate și simptome radiculare (ca și pacientul prezentat).

Absența febrei și a deficitului neurologic nu exclude abcesul epidural medular.

Majoritatea abceselor epidurale medulare sunt situate posterior la nivelul coloanei vertebrale toracale sau lombare. Se consideră că mare parte din acestea sunt determinate de un focar la distanță, precum infecția cutanată.

Invazia compartimentului epidural anterior este sugestivă pentru osteomielită în vecinătate sau infecție a țesuturilor moi.

Paralizia în abcesul epidural medular poate fi rezultatul compresiunii măduvei spinării, ischemiei arteriale și/sau venoase și tromboflebitei sau asocierii acestora.

Cel mai frecvent agent patogen implicat este Staphylococcus aureus (70% cazuri).

Investigația de elecție pentru abcesul epidural medular este RMN multiplanară pentru vizualizarea inclusiv a părților moi periacente.

Decompresia urgentă și drenarea abcesului reprezintă măsuri care se impun dacă au apărut complicații neurologice; dacă acestea nu au apărut, este suficientă antibioterapia. Antibioterapia trebuie să fie de durată, 4-6 săptămâni.

Dacă decompresia se efectuează la un interval de peste 24 de ore de la instalarea deficitului motor, atunci recuperarea neurologică nu va fi semnificativă.

BIBLIOGRAFIE

1. Ropper A.H., Samuels M.A., Klein J.P., Diseases of the spinal cord. In Adams and Victor's Principles of Neurology, 10th ed. McGraw-Hill Education, New York, Chicago, San Francisco, Athens, London, Madrid, Mexico City, Milan, New Delhi, Singapore, Sydney, Toronto, 2014, p. 1237-1287.
2. Brust J.C.M., Current diagnosis and treatment in neurology. Lange Medical Books/McGraw-Hill Medical Publishing Division, New York, Chicago, San Francisco, Lisbon, London, Madrid, Mexico City, Milan, New Delhi, San Juan, Seoul, Singapore, Sydney, Toronto, 2007, p. 456-458.
3. Roos K., Aksamit A.J., Baldwin K.J., Bartt R., Infectious myelopathies. Continuum Infect Dis 2012;18:1351-1373.
4. Transverse Myelitis Consortium Working Group, Proposed diagnostic criteria and nosology of acute transverse myelitis. Neurology 2002;59:499-505.
5. Kaplin A.I., Krishman C., Deshpande D.M., Pardo C.A., Kerr D.A., Diagnosis and management of acute myelopathies. The Neurologist 2005;11:2-18.
6. Brocke S., Haussmann D., Steinman L., Weissman I.L., Veromaa L., Microbial peptide and superantigens in the pathogenesis of autoimmune diseases of the central nervous system. Semin Immunol 1998;10:57-67.
7. Zhang J., Vandervyver C., Stinissen P., Raus J., Activation and clonal expansion of human myelin basic protein-reactive T cells by bacterial superantigens. J Autoimmun 1995;8:615-634.
8. Webb S.R.., Gascoine N.R., T-cell activation by superantigens. Curr Opin Immunol 1994;6:467-475.
9. Renard J.L., Guillamo J.S., Ramirez J.M., Taillia H., Felten D., Buisson Y., Acute transverse cervical myelitis following hepatitis B vaccination: evolution of anti-HBs antibodies. Presse Med 1999;28:1290-1292.
10. Burns A.S., Rivas D.A., Ditunno J.F., The management of neurogenic bladder and sexual dysfunction after spinal cord injury. Spine 2001;26(Suppl. 24):S129-136.
11. Scott T.F., Bhagavatula K., Snyder P.J., Chieffe C., Transverse myelitis: comparison with spinal cord presentations of multiple sclerosis. Neurology 1998;50:429-433.
12. al Deeb S.M., Yaqub B.A., Bruyn G.W., Biary N.M., Acute transverse myelitis: a localized form of post-infectious encephalomyelitis. Brain 1997;120(pt 7):1115-1122.
13. Hummers L.K., Krishnan C., Casciola-Rosen L., Rosen A., Morris S., Mahoney J.A., Kerr D.A., Wigley F.M., Recurrent transverse myelitis associates with anti-Ro (SSA) autoantibodies. Neurology 2004;62:147-149.
14. Anderson O., Myelitis. Curr Opin Neurol 2000;13:311-316.
15. Irani D.N., Kerr D.A., 14-3-3 Protein in the cerebrospinal fluid of patients with acute transverse myelitis. Lancet 2000;355:901.
16. McArthur J.C., Steiner J., Sacktor N., Nath A., Human immunodefficiency virus-associated neurocognitive disorders: mind the gap. Ann Neurol 2010;67:699-714.
17. Sacktor N., Lyles R.H., Skolasky R., Kleeberger C., Selnes O.A., Miller E.N., Becker J.T., Cohen B., HIV-associated neurologic disease incidence changes. Multicenter AIDS Cohort Study, 1990-1998. Neurology 2001;56:257-260.

18. Bergmann M., Gulotta F., Kuchelmeister K., Masini T., Angeli. G., AIDS-myelopathy. A neuropathological study. Pathol Res Pract 1993;189:58.
19. Hamada Y., Watanabe K., Aoki T., Hamada Y., Watanabe K., Aoki T., Primary HIV infection with acute transverse myelitis. Intern Med 2011;50:1615-1617.
20. Eyer-Sylva W.A., Couto-Fernandez J.C., Caetano M.R., Chequer-Fernandez S.L., Pinto J.F., Remission of HIV-associated myelopathy after initiation of lopinavir in a patient with extensive previous exposure to highly active antiretroviral therapy. AIDS 2002;15:2367-2369.
21. Tylor W.R., Wesselingh S.L., Griffin J.W., McArthur J.C., Griffin D.E., Unifying hypothesis for the pathogenesis of HIV-associated dementia complex, vacuolar myelopathy, and sensory neuropathy (review). J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1995;9:379-388.
22. Araujo A., Hall W.W., Human T-lymphotropic virus type II and neurological disease. Ann Neurol 2004;56:10-19.
23. Nyborg J.K., Egan D., Sharma N., The HTLV-1 Tax protein revealing mechanisms of transcriptional activation through histone acetylation and nucleosome disassembly. Biochim Biophys Acta 2010;1799:266-274.
24. Howard R.S., Poliomyelitis and the postpolio syndrome. BMJ 2005;303:1314-1318.
25. Steiner I., Kennedy P.G.E., Pachner A.R., The neurotropic herpes viruses: herpes simplex and varicella-zoster. Lancet Neurol 2007;6:1015-1028.
26. Eberhardt O., Kuker W., Dichgams J., Weller M., HSV-2 sacral radiculitis (Elsberg syndrome). Neurology 2004;63:758-759.
27. Folpe A., Lapham L.W., Smith H.C., Herpes simplex myelitis as a cause of acute necrotizing myelitis syndrome. Neurology 1994;44:1955-1957.
28. Tyler K.L., Acute viral myelitis. In Scheld W.M., Whitley R.J., Marra C.M. (eds.), Infections of the central nervous system. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2004, p. 305-322.
29. Maschke M., Kastrup O., Diener H.C., CNS manifestation of cytomegalovirus infections: diagnosis and treatment. CNS Drugs 2002;16:303-315.
30. Chahine L.M., Khoriaty R.N., Tomfold W.J., Hussain M.S., The changing face of neurosyphilis. Int J Stroke 2011;5:135-143.
31. Berger J.R., Sabet A., Infectious myelopathies. Semin Neurol 2002;22:133-142.
32. Berger J.R., Neurosyphilis and the spinal cord: then and now. J Nerv Ment Dis 2011;199:912-913.
33. Marra C.M., Update on neurosyphilis. Curr Infect Dis Rep 2009;11:127-134.
34. Ropper A.H., Samuels M.A., Klein J.P., Infections of the nervous system (bacterial, fungal, spirochetal, parasitic) and sarcoidosis. In Adams and Victor's Principles of Neurology, 10th ed. McGraw-Hill Education, New York, Chicago, San Francisco, Athens, London, Madrid, Mexico City, Milan, New Delhi, Singapore, Sydney, Toronto, 2014, p. 697-742.
35. Hook E.W., Chansolme D.H., Neurosyphilis. In Roos K.L. (ed.), Principles of Neurologic Infectious Diseases. McGraw-Hill Medical Publishing Division, New York, Chicago, San Francisco, Lisbon, London, Madrid, Mexico City, Milan, New Delhi, San Juan, Seoul, Singapore, Sydney, Toronto, 2005, p. 215-232.
36. Halperin J.J., Lyme disease. In Roos K.L. (ed.), Principles of Neurologic Infectious Diseases. McGraw-Hill Medical Publishing Division, New York, Chicago, San Francisco, Lisbon, London, Madrid, Mexico City, Milan, New Delhi, San Juan, Seoul, Singapore, Sydney, Toronto, 2005, p. 233-2340.
37. Bigi S., Aebi C., Nauer C., Bigler S., Steinlin M., Acute transverse myelitis in Lyme neuroborreliosis. Infection 2010;38:413-415.
38. Hildenbrand P., Craven D.E., Joneas R., Nemeskal P., Lyme neuroborreliosis: manifestations of a rapidly emerging zoonosis. AJNR 2009;30:1079-1087.
39. Halperin J.J., Shapiro E.D., Logigian E., Belman*A.L.*, Dotevall L., Wormser G.P., Practice parameter: treatment of nervous system Lyme disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2007;69:91-102.
40. http://statistici.insse.ro/shop/

41. Hernandez-Albujar S., Arribas J.R., Rojo A., Gonzalez-Garcia J.J., Tuberculous radiculomyelitis complicating tuberculous meningitis: Case report and review. Clin Infect Dis 2000;30:915.
42. Gourie-Davie M., Satischchandra P., Hyaluronidase as an adjuvant in the management of tuberculous spinal arachnoiditis. J Neurol Sci 1991;102:105-111.
43. Chang R.H., Han M.H., Choi Y.W., Kim I.O., Han M.C., Kim C.W., Tuberculous arachnoiditis of the spine: findings of myelography, CT and MR imaging. AJNR 1989;10:1255-1262.
44. Mantzoros S.C., Brown A.P., Dembry L., Extraosseus epidural tuberculoma: case report and review. Clin Infect Dis 1993;17:1032-1036.
45. Jain A.K., Tuberculosis of the spine: a fresh look at an old disease. J Bone Joint Surg Br 2010;92:905-913.
46. Garg R.K., Somvanshi D.S., Spinal tuberculosis: a review. J Spinal Cord Med 2011;34:440-454.
47. Soehle M., Wallenfang T., Spinal epidural abscesses: Clinical manifestations, prognostic factors, and outcomes. Neurosurgery 2002;51:79-85.
48. Reihsaus E., Waldbaur H., Seeling W., Spinal epidural abscess: a meta-analysis of 915 patients. Neurosurg Rev 2000;23:175-204, discussion 205.
49. Roos K.L., Shah A., Spinal infectious diseases. In Roos K.L. (ed.), Principles of Neurologic Infectious Diseases. McGraw-Hill Medical Publishing Division, New York, Chicago, San Francisco, Lisbon, London, Madrid, Mexico City, Milan, New Delhi, San Juan, Seoul, Singapore, Sydney, Toronto, 2005, p. 343-348.
50. Tali E.T., Spinal infections. Eur J Radiol 2004;50:120-133.
51. Ferrari T.C., Moreira P.R., Neuroschistosomiasis: clinical symptoms and pathogenesis. Lancet Neurol 2011;10:853-864.
52. Montoya J.G., Liesenfeld O., Toxoplasmosis. Lancet 2004;363:1965-1976.
53. Garcia H.H., Del Bruto O.H., Cysticercosis Working Group in Peru. Neurocysticercosis updated concepts about an old disease. Lancet Neurol 2005;4:653-661.
54. Prabhakar M.M., Acharya A.J., Modi D.R., Jadav B., Spinal hydatic disease: a case series. J Spinal Cord Med 2005;28:426-431.
55. Maretic T., Perovic M., Vince A., Lukas D., Dekumyoy P., Begovac J., Meningitis and radiculomyelitis caused by Angiostrongylus cantonensis. Emerg Infect Dis 2009;15:996-998.
56. Murthy J.M., Fungal infections of the central nervous system. The clinical syndromes. Neurol India 2007;55:221-225.
57. Rouanet F., de Heaulme O., Faiblesse musculaire généralisée et tétraparésie aiguë, syndrome de la queue du cheval. In Niclot P., Amarenco P. (eds.), Urgences neurologiques. Urgences diagnostiques. Urgences thérapeutiques et protocoles d'utilisation. DaTeBe, Puteaux, 2001, p. 114-122.
58. Torbey M.T., Carhuapoma J.R., Critical care of Guillain-Barré syndrome. In Suarez J.I. (ed.), Critical care neurology and neurosurgery. Humana Press, Totowa, New Jersey, 2004, p. 481-492.
59. Weinshenker B.G., O'Brien P.C., Petterson T.M., Noseworthy J.H., Lucchinetti C.F., Dodick D.W., Pineda A.A., Stevens L.N., Rodriguez M., A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. Ann Neurol 1999;46:878-886.
60. Weinshenker B.G., Plasma exchange for severe attacks of inflammatory demyelinating syndromes of the central nervous system. J Clin Apheresis 2001;16:39-42.

NEUROPATII INFECȚIOASE

Inimioara Mihaela Cojocaru

Relativ rare comparativ cu cauzele vasculare și primar inflamatorii sau autoimune, infecțiile pot reprezenta o cauză uneori necunoscută pentru afectarea sistemului nervos periferic.

Deși compartimentul endoneural este protejat de bariera dintre sânge și nerv (bariera hematonervoasă – BHN), unele microorganisme pot determina neuropatii, prin invazia directă a nervului, prin generarea unei reacții inflamatorii sau mediate imun, inducând agresiune a nervului. [Tabelul I]. [1]. Diagnosticarea rapidă a acestor neuropatii infecțioase și tratamentul precoce sunt foarte importante pentru a preveni durerea, deformările sau alte dizabilități. [1-3]

TABELUL I Sumarul celor mai frecvente afecțiuni ale sistemului nervos periferic determinate de microorganisme [1]

Organism	Tablou clinic
Virusuri	
HIV (Human Immunodeficiency Virus)	
Boală precoce	Polineuropatie demielinizantă inflamatorie acută
	Mononeuropatie multiplex
	Neuropatie craniană
Boală avansată	Polineuropatie distală simetrică
HTLV1 (Human T-cell Lymphotropic Virus)	Parapareză spastică tropicală/mielopatie asociată cu HTLV1
	Polineuropatii cu tulburări vegetative
	Boala neuronului motor
	Sindrom miastenia gravis-like
Virusul Herpes simplex	Radiculită sacrată
Virusul varicelozosterian	Polineuropatie demielinizantă inflamatorie acută
	Nevralgie postherpetică
	Neuropatie motorie
	Neuropatie craniană
Cytomegalovirusul	Mieloradiculită
	Polineuropatie demielinizantă inflamatorie acută
	Mieloradiculopatie
	Mononeuropatie multiplex
	Neuropatie periferică distală

Virusul Epstein-Barr	Mieloradiculită
	Encefalomieloradiculită
Virusul West Nile	Paralizie flască
	Polineuropatie demielinizantă
Virusul hepatitic C	Polineuropatie senzitivă axonală
Virusul rabic	Paralizie flască acută a membrelor afectate
Bacterii și mycobacterii	
Borrelia burgdorferi	Radiculopatie
	Neuropatie craniană
	Mononeuropatie
	Polineuropatie
Corynebacterium diphteriae	Paralizia vălului palatin
	Neuropatie craniană
	Polineuropatie senzitivo-motorie distală
Campylobacter jejuni	Polineuropatie demielinizantă inflamatorie acută
Mycobacterium tuberculosis	Neuropatie craniană
	Radiculopatie compresivă
Mycobacterium leprae	Mononeuropatie
	Polineuropatie simetrică distală
Brucella spp.	Neuropatie craniană
	Radiculopatie
	Neuropatie periferică
Clostridium botulinicum	Paralizie simetrică descendentă

NEUROPATII INFECȚIOASE VIRALE

Virusul imunodeficienței umane (HIV)

Prevalența ***polineuropatiei senzitive distale simptomatice*** în infecția HIV era, înainte de **HAART** (highly active antiretroviral therapy), cuprinsă între 1,5% la pacienții infectați HIV și 48% la pacienții cu SIDA. Factorii identificați pentru polineuropatia senzitivă distală simptomatică sunt: diagnosticul de SIDA, scorurile fizice mai proaste, imunosupresia avansată, încărcarea virală HIV plasmatică mai mare și vârsta înaintată. [4]

În perioada pre-HAART, incidența polineuropatiei senzitive distale era asociată cu antecedente de administrare a terapiei antiretrovirale (ART). Simptomele apar tipic în săptămâni sau luni de la inițierea tratamentului cu inhibitori ai reverstranscriptazei didezoxinucleozidice. Aceștia determină un sindrom caracteristic de polineuropatie senzitivă distală simptomatică cu debut subacut. Simptomele persistă la majoritatea pacienților după discontinuarea tratamentului, fenomen denumit „cabotaj" („coasting"). [5]

Date recente sugerează că o stare de ***polineuropatie senzitivă distală asimptomatică,*** definită prin deficite neuropatice la examenul clinic, poate fi un factor de risc pentru progresia către polineuropatia senzitivă distală simptomatică. Administrarea alcoolului și a drogurilor i.v. reprezintă un factor de risc potențial pentru aceasta.

Tablou clinic și ***diagnostic diferențial.*** Deși spectrul, frecvența și evoluția complicațiilor neurologice s-au schimbat în era HAART, *neuropatia periferică* a devenit complicația majoră a infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV) în lumea dezvoltată. [6]

Persoanele infectate HIV pot dezvolta o *polineuropatie secundară* infecției HIV (afectând 30%-50% din pacienții cu infecție avansată), infecției cu Cytomegalovirus (CMV) sau cu virus hepatitic C, pierderii toleranței la glucoză sau terapiei antiretrovirale. [Tabelul II]. [7-9]

TABELUL II Neuropatii periferice asociate cu infecția HIV [7]

	Precoce	Tardiv
Polineuropatie sau poliradiculoneuropatie	Neuropatie toxică acută (agenți didezoxinucleozidici) Sindrom Guillain-Barré (polineuropatie demielinizantă inflamatorie acută – AIDP) Mononevrită multiplex dependentă de vasculită (mai puțin probabil în stadiul precoce) Neuropatii craniene (în special facial)	Polineuropatie senzitivă distală Neuropatie toxică acută (agenți didezoxinucleozidici) asociată cu HIV Sindrom Guillain-Barré (AIDP) (mai puțin probabil în stadiul tardiv) Polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică (CIDP) Neuropatie vegetativă Mononeuropatie multiplex asociată cu CMV Mononevrită multiplex dependentă de vasculită infiltrativă difuz Sindrom limfocitozic
Poliradiculopatie sau plexopatie	De obicei neobservată	Poliradiculopatie lombosacrată asociată cu CMV Poliradiculopatie dependentă de alte infecții meningeale (criptococică sau carcinomatoză meningeală)
Boli ale celulelor coarnelor anterioare	De obicei neobservată	Afecțiune asemănătoare cu boala neuronului motor

Cel mai toxic medicament antiretroviral este reprezentat de inhibitorii reverstranscriptazei didezoxinucleozidice (de ex., didanozină, zalcitabină și stavudină, cunoscute ca medicamentele „*d*" datorită celor 3 litere acronime: ddU, ddC și d4T) care inhibă γADN polimeraza mitocondrială cu disfuncție mitocondrială succesivă. [Fig. 1]. [10]. Administrarea acestor medicamente este neobișnuită în țările dezvoltate, dar rămâne de folosit în cele cu resurse limitate, datorită costului lor redus.

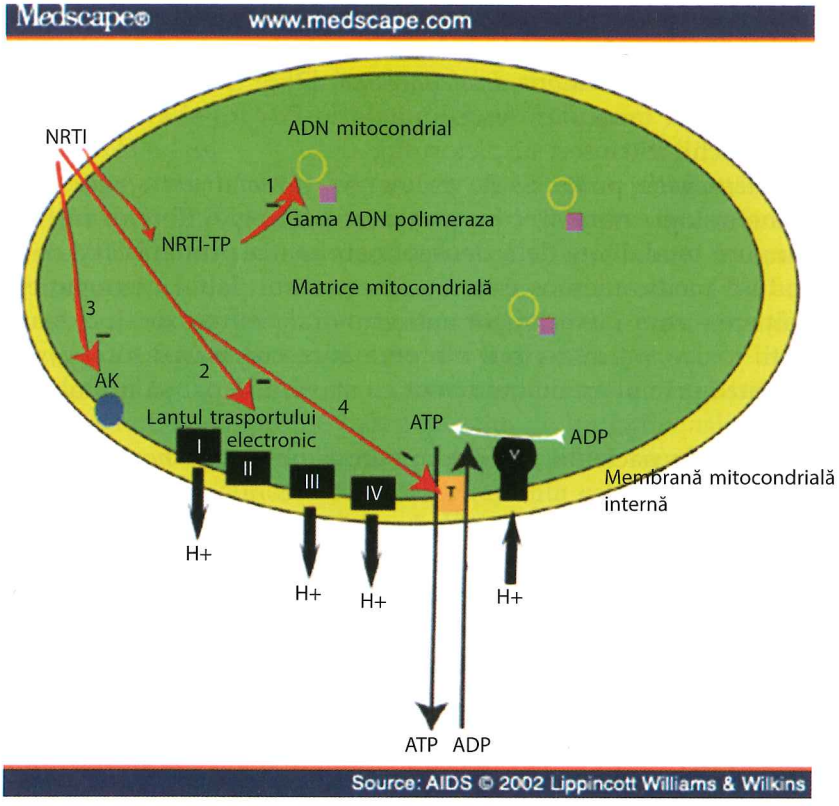


Fig. 1. Variatele mecanisme propuse ale toxicității mitocondriale de către NRTI (*nucleoside reverse transcriptase inhibitor*) (inhibitorul reverstranscriptazei nucleozidice). Acestea includ mecanisme „tardive" precum: *1)* depleția ADN mitocondrial de către inhibiția γ a polimerazei ADN și mecanismele „precoce" determinând pierderea fosforilării oxidative precum și *2)* interferența cu activitatea complexelor respiratorii care formează lanțul transportului electronic (I-V), *3)* activitatea adenilat kinazei (AK) și *4)* funcția translocatorului ADP/ATP (T). [10]

În ambele cazuri, simptomul principal este durerea neuropată, definită ca senzație de arsură sau durere la nivelul picioarelor, parestezii, alodinie și hiperalgie debutând la nivelul degetelor și tălpilor. De regulă, durerea este mai accentuată noaptea sau după mers. Mâinile și brațele sunt de obicei prezervate, sugerând că ambele neuropatii sunt fenomene dependente de lungime. În cazul în care sunt afectate și mâinile, trebuie efectuat diagnosticul diferențial cu neuropatiile acute toxice, sindromul de tunel carpian, neuropatia cubitală, neuropatia cervicală sau alte cauze ale polineuropatiilor alternative sau coexistente (deficiența vitaminei B12 sau diabetul zaharat).

Semnele neurologice constau în reflexe rotuliene absente sau diminuate și simptome senzitive cu distribuție „în ciorapi" la nivelul membrelor inferioare.

Acuzele de slăbiciune focală nu sunt un apanaj al polineuropatiei senzitive, sugerând ***miopatie*** asociată cu HIV, *mononeuropatie multiplex* sau *polineuropatie inflamatorie demielinizantă.* [7]

Slăbiciunea musculară este limitată la flexorii și extensorii degetelor și la mușchii intrinseci ai piciorului.

Polineuropatia poate fi, de asemenea, *predominant simptomatică,* cu examen neurologic normal, corespunzător patologiei fibrelor mici.

Singura modalitate de a deosebi neuropatia primară HIV de neuropatia indusă medicamentos este anamneza unui debut neuropatic recent după inițierea unui medicament antiretroviral neurotoxic. Incidența unei neuropatii toxice antiretrovirale simptomatice crește în 3 luni și pacienții care tolerează primul an de tratament cu stavudină par să nu mai fie ulterior afectați.

Mai rar, la pacienții cu SIDA poate fi observată *neuropatie brahială.* [11]

În infecția HIV poate **surveni** *paralizie facială periferică.* Examenul LCR relevă pleiocitoză. [12]

Neuropatia vegetativă indusă de HIV prezintă o prevalență necunoscută. Simptomele vegetative sunt frecvente, mai ales în imunodeficiența severă. Neuropatia vegetativă este importantă datorită asocierii cu morbiditatea cardiacă. Pot fi prezente: tahicardie de repaus, hipotensiune ortostatică, tulburări de dinamică sexuală și urinare, sațietate precoce, constipație și/sau diaree, tulburări ale sudorației. [13]

Sindromul de limfomatoză infiltrativă difuză este rar, observat la aprox. 3-4% din pacienții infectați cu HIV. Este caracterizat prin infiltrație viscerală multisistemică cu limfocite CD8, implicând în principal glandele salivare și plămânii. Nervii periferici, rinichii și sistemul gastrointestinal pot fi, de asemenea, afectați.

Pacienții cu afectare a nervilor periferici prezintă *polineuropatie senzitivo-motorie dureroasă acută* sau *subacută.*

Caracteristica anatomopatologică a acestui tip de neuropatie este infiltrația angiocentrică a nervului periferic cu limfocite T, mimând-o pe cea observată în limfomul cu celule T. [14]

Polineuropatiile demielinizante acute (AIDP) și *cronice (CIDP)* sunt afecțiuni rare în contextul infecției HIV, asociate clasic cu imunosupresie ușoară spre moderată. O caracteristică a AIDP asociată cu infecția HIV este examenul LCR, care relevă pleiocitoză limfocitară ușoară. [15]

Sindromul de slăbiciune neuromusculară asociată cu infecția HIV este un sindrom de slăbiciune neuromusculară progresivă rapidă, de tip acut (1-2 săptămâni) sau subacut (>1-2 săptămâni), asociat cu acidoză lactică și posibil steatoză hepatică.

Majoritatea pacienților cu sindrom de slăbiciune neuromusculară asociată cu infecția HIV prezintă grețuri, vărsături, dureri abdominale și

polineuropatie senzitivo-motorie axonală, unii dintre aceștia având caracteristici mixte de demielinizare și/sau miopatie concomitentă. Cauza sindromului nu este clară, ipoteza principală este cea a disfuncției mitocondriale. Prezența acestui sindrom este legată în special de administrarea stavudinei (d4T). [16]

Vasculita sistemului nervos periferic prezintă o incidență redusă în infecția HIV (<1%), dar este importantă recunoașterea acesteia deoarece poate beneficia de tratament. Afecțiunea poate fi remarcată în oricare din stadiile infecției. În timp ce în stadiile precoce ale infecției HIV activarea imună stă la baza vasculitei, în stadiile tardive reactivarea virusului cytomegalic (CMV) sau alt fenomen infecțios induce vasculita.

Tabloul clinic constă în *mononeuropatie multiplex dureroasă* în forma clasică, cu semne și simptome independente de lungime, asimetrice. [7]

Patogenie. Patogenia exactă a polineuropatiei senzitive distale induse de HIV nu este cunoscută. Ipoteza reținută este a tulburării reglării activării imune cu infiltrarea macrofagelor activate la nivelul sistemului nervos periferic, producerea citokinelor proinflamatorii și neurotoxicitate mediată de citokine.

Aceste evenimente sunt inițiate de infecția HIV sau proteinele HIV, de ex. proteina de înveliș GP120, care, pe modele experimentale, s-a dovedit că induce neurotoxicitate asupra ganglionului rădăcinii posterioare. Rămâne ca această ipoteză să fie dovedită in vivo.

Într-un studiu, nivelurile din LCR ale M-CSF (cytokine macrophage colony-stimulating factor) au fost găsite ca fiind predictive ale polineuropatiei senzitive distale simptomatice. M-CSF a fost asociat cu replicarea activă a HIV. În plus, M-CSF poate modula alți mediatori inflamatori ai macrofagului. Pe un model de cultură a ganglionului rădăcinii posterioare s-a dovedit că GP120 este neurotoxică pentru neuronii acestui ganglion și că această neurotoxicitate este mediată de celule cu eliberarea RANTES, care, la rândul ei, determină neurotoxicitate mediată de TNF-α via căilor dependente de caspaza-3. [17]

Se consideră că lezarea nervilor periferici determină cascada durerii neuropate, cu sensibilizarea periferică a nociceptorilor, modificări ale transcripției proteice (incluzând canalele de sodiu voltaj-dependente – voltage-gated natrium channels) și sensibilizare centrală.

Mecanismele durerii în polineuropatia distală sunt redate în Fig. 2. [10]

Examen anatomopatologic. Leziunile anatomopatologice au fost observate la multiple niveluri ale sistemului nervos periferic în polineuropatia senzitivă distală indusă de HIV. Studiile necroptice relevă modificări la aproape toți pacienții infectați cu HIV, chiar dacă nu au prezentat pe parcursul vieții polineuropatie senzitivă distală simptomatică.

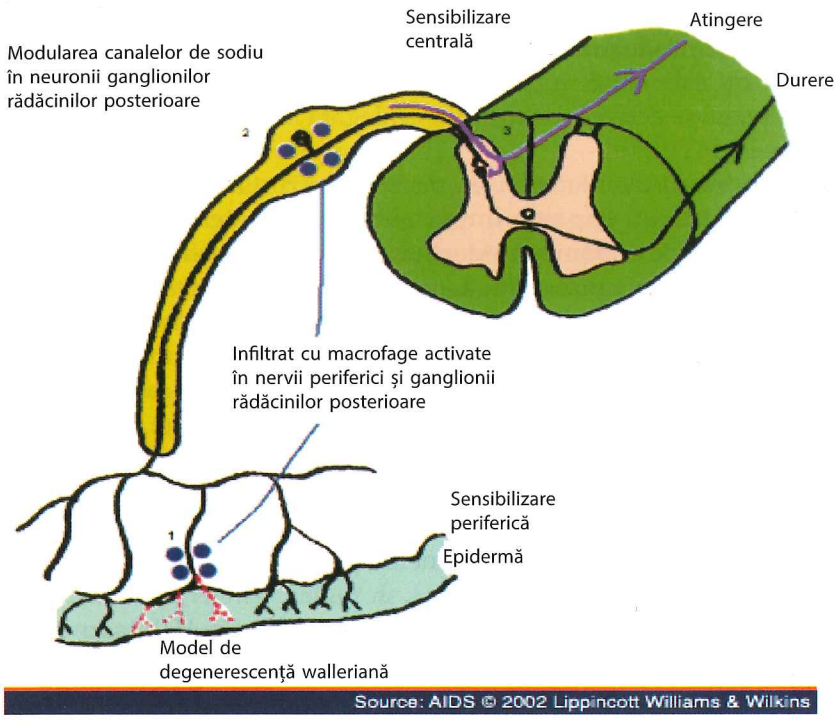


Fig. 2. Modelul ipotetic al patogeniei durerii în polineuropatia distală simetrică. *1)* Afectarea fibrelor nervoase periferice secundar inflamației multifocale și a produșilor de activare macrofagică secretați determină activitate spontană anormală a fibrelor nociceptive neafectate din vecinătate („sensibilizare periferică"). *2)* Mai departe, răspunsul inflamator aberant la nivelul ganglionilor rădăcinilor posterioare determină alterări ale expresiei canalelor de sodiu și calciu și generare ectopică a impulsului. *3)* Aceasta are ca rezultat remodelarea centrală în interiorul cornului posterior secundar înmuguririi fibrelor A și formării sinaptice cu fibre pentru durere în lamina II și menținerea durerii neuropate („sensibilizare centrală"). [10]

Ganglionii rădăcinilor posterioare prezintă pierdere neuronală ușoară. La nivelul ganglionilor posteriori se observă infiltrat cu macrofage activate și limfocite, dar mecanismele precise ale afectării neuronale rămân necunoscute. [Fig. 3]. [10]

Aspectele anatomopatologice constau în principal în degenerare axonală cu distribuție distală spre proximală, cu pierdere predominantă a fibrelor mici mielinice și nemielinice.

La examenul biopsic al nervului sural pot fi observate infiltrate inflamatorii de mononucleare perivasculare la nivelul epinervului sau endonervului, fără ca vasculita să fie o caracteristică a polineuropatiei senzitive distale induse de HIV. [18]

Studiile de microscopie electronică relevă în plus incluziuni tubuloreticulare la nivelul celulelor endoteliale și macrofage.

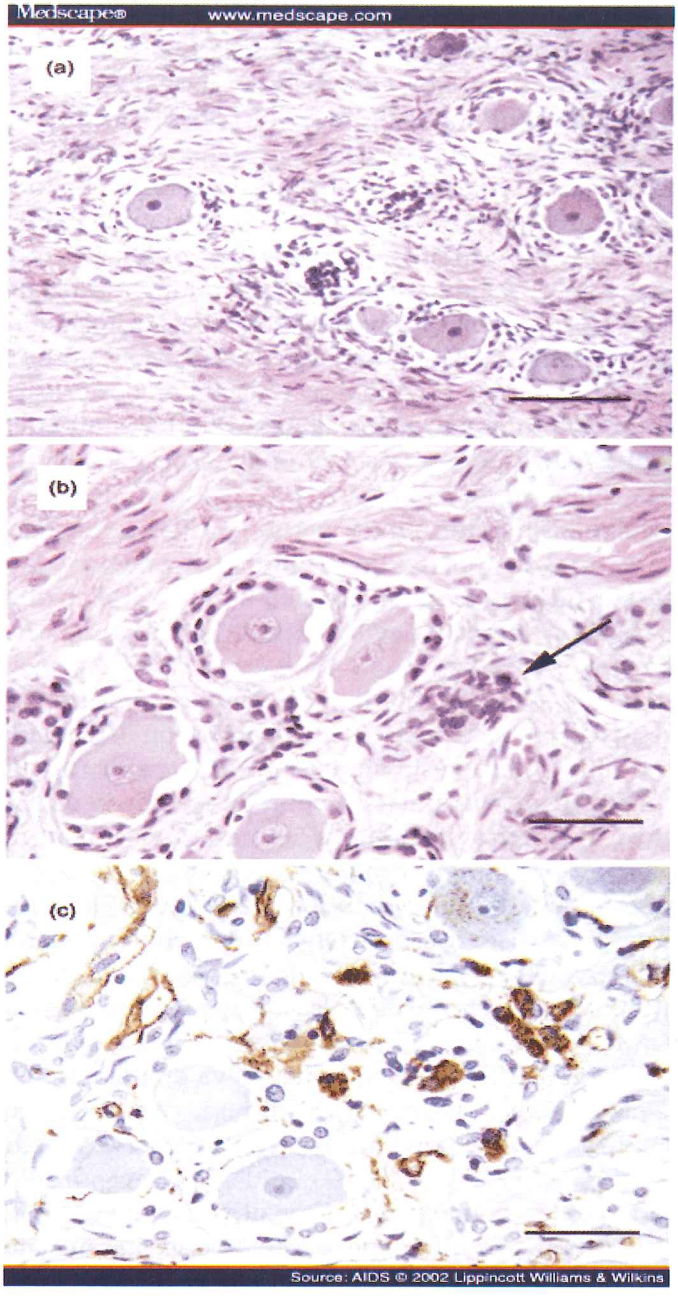


Fig. 3. Anatomia patologică a ganglionului rădăcinii posterioare la un pacient cu neuropatie HIV. Focare de infiltrate cu macrofage și limfocite *(a)* și noduli Nageotte *(b)*. Nodulii Nageotte sunt zone compacte de proliferare a celulelor satelit care însoțesc frecvent pierderea neuronală din ganglionul rădăcinii posterioare de orice cauză. Infiltrația cu macrofage activate este demonstrată prin imunomarcare cu anticorpi anti-CD68 *(c)*; scala 50 µm. [10]

Biopsiile cutanate confirmă pierderea fibrelor nociceptive C la nivelul epidermei la majoritatea pacienților, deși la cazurile mai ușoare există o densitate normală a fibrelor nervoase epidermale, dar cu modificări morfologice în interiorul acestor fibre și în plexul fibrelor nervoase subependimal. [19-20]

Aceste modificări morfologice includ tumefieri intraaxonale focale și un aspect excesiv de segmentat sau tortuos al fibrelor nervoase viabile. [21]

În polineuropatia senzitivă distală a fost observată infiltrarea macrofagelor activate și a limfocitelor T (predominanță CD8) la niveluri multiple în interiorul sistemului nervos periferic. Au fost observate niveluri crescute de citokine proinflamatorii la nivelul regiunilor de degenerare axonală și în neuronii ganglionilor rădăcinilor posterioare.

Examenul anatomopatologic al ganglionilor simpatici în neuropatia vegetativă relevă degenerare neuronală asociată cu infiltrarea perivasculară cu celule T și macrofage.

În vasculita sistemului nervos periferic, când se efectuează biopsia nervului (nerv sural, peroneu superficial) se va preleva concomitent biopsie musculară (gastrocnemian, peroneu scurt). Marker-ul anatomopatologic este tromboza necrotică sau infiltrația inflamatorie a vaselor mici, mijlocii sau mari.

Investigații paraclinice. Studiile de conducere nervoasă prin electroneurografie (ENG) relevă tipic polineuropatie axonală senzitivo-motorie, dependentă de lungime. Aceste studii sunt utile pentru excluderea altor afecțiuni, dar pot fi normale atât în neuropatia indusă de HIV, cât și în neuropatia toxică antiretrovirală, deoarece ambele afecțiuni implică fibrele nervoase mici.

Totuși, este obligatoriu să se excludă alte cauze ale neuropatiei senzitive dureroase, ca diabetul, deficiența nutrițională, abuzul etanolic și alte medicamente neurotoxice.

După unii autori, seropozitivitatea pentru virusul hepatitic C (VHC) nu este un factor de risc pentru pacienții cu HIV. [22]

Electromiografia (EMG) cu ac poate releva gradient de tip distal spre proximal al modificărilor de reinervare cronică, ceea ce este tipic normal dacă studiile de conducere nervoasă nu relevă afectarea fibrelor mielinice groase.

Criteriile pentru polineuropatia senzitivă indusă de HIV sunt [23]:

Probabilă (trebuie să îndeplinească toate criteriile următoare):

1. Simptome ca: durere, arsură, disestezie și parestezii la nivelul picioarelor mai mare decât la nivelul mâinilor.

2. Examinarea neurologică relevă polineuropatie senzitivă predominant distală (reflexe rotuliene diminuate sau absente, diminuarea sensibilității vibratorii la nivel distal, reducerea sensibilității termoalgice cu dispoziție în șosete mai mare decât în mănuși).

3. Nici o altă etiologie, incluzând expunerea la zalcitabină (ddC), didanozină (ddI) și stavudină (d4T).

Posibilă:

1. Trebuie să îndeplinească criteriile 1 și 2 de mai sus.

2. Nu poate fi exclus un alt factor contributor, incluzând administrarea în antecedente sau curentă a ddC, ddI și d4T.

În polineuropatia senzitivă distală indusă de HIV nu există anomalii caracteristice de laborator. Examenul LCR este normal.

Pacienții cu HIV care au supresie imună de diferite grade, dar mai frecvent în infecția la debut, pot să prezinte, de asemenea, ***polineuropatie demielinizantă inflamatorie, mononeuropatie multiplex*** și ***poliradiculopatii.***

Diagnosticul se bazează pe datele clinice cu simptome neatribuibile altor cauze ale neuropatiei periferice, deși ENG poate oferi date suportive pentru demonstrarea degenerării de tip axonal distal.

În mononeuropatia multiplex dureroasă determinată de vasculita sistemului nervos periferic, studiile de conducere nervoasă relevă o polineuropatie axonală senzitivo-motorie; mononeuropatiile overlap pot, în timp, să ascundă natura multifocală și afecțiunea să se prezinte ca o polineuropatie axonală senzitivo-motorie dependentă de lungime tipică.

EMG cu ac evidențiază denervare independentă de lungime și/sau denervare activă asimetrică cuplată cu modificări de reinervare acute, subacute sau cronice variabile.

Studiile de conducere nervoasă pot fi normale la 50% din pacienții cu polineuropatie senzitivă distală indusă de HIV din cauza implicării fibrelor nervoase senzitive mici, în care efectuarea biopsiei cutanate cu testarea densității fibrelor epidermice și a morfologiei poate fi utilă pentru diagnostic.

Biopsia cutanată de la nivelul regiunii distale a membrului inferior relevă densitate redusă a fibrelor epidermice la aprox. 50% din cazuri și modificări morfologice la aproape toate cazurile de polineuropatie senzitivă distală simptomatică.

Testarea senzitivă cantitativă (QST) a fost utilizată în studierea infecției HIV. Unele studii au arătat anomalii ale QST presimptomatice ale pragurilor pentru rece, cald, vibrație și durere la cald, la unii pacienți infectați HIV. [24]

Tratament. Nu există terapii care să limiteze progresia sau să determine reversibilitatea cursului polineuropatiei senzitive distale induse de HIV.

Terapia simptomatică este singura terapie utilă în această afecțiune. [Tabelul III]. [7]

Evaluarea comorbidităților, căutarea factorilor care pot agrava simptomatologia (de ex., consumul alcoolic) și recomandările pentru modificarea stilului de viață sunt elemente de bază în managementul acestei afecțiuni.

TABELUL III Agenți terapeutici administrați în polineuropatia senzitivă distală indusă de HIV [7]

Medicament	Mecanism de acțiune	Posologie zilnică (mg)	Efecte secundare majore
Antidepresive triciclice	Inhibitori ai canalelor de Na		Efecte anticolinergice
Amitriptilina	5-HT/fără inhibiție	10-150	Efecte cardiace
Anticonvulsivante			
Gabapentin (în general bine tolerat)	Agonist al canalului de Ca	200-3 600	Sedare
Lamotrigina (să fie titrat lent)	Stabilizator al canalului de Na Inhibitor al eliberării glutamatului	25-500	Sindrom Stevens-Johnson
Opioide	Agoniști ai receptorului opioid μ	50-400	Constipație; reduce pragul convulsiilor când este asociat cu antidepresivele triciclice
Tramadol			
Sulfat de morfină (eliberare extinsă)	Agonist opioid	15-120	Depresie respiratorie; constipație; sedare
Patch cu fentanil	Agonist opioid	25 μg/h patch (aplicare timp de 72 h)	Depresie respiratorie; constipație; sedare; hipotensiune arterială
Topice			
Patch cu lidocaină (5%) (recomandat pentru durerea localizată)	Blocant al canalului de Na	Pot fi folosite până la 3 patch-uri/24 h, folosire numai 12 h într-o zi	Infiltrație locală; efect asupra SNC rar

Controlul durerii neuropate este obiectivul principal.

Amitriptilina este administrată pe scară largă în polineuropatia senzitivă distală indusă de HIV.

Lamotrigina (anticonvulsivant), agent de a doua linie în majoritatea schemelor de terapie a durerii neuropate, este foarte eficient în tratamentul acestei afecțiuni.

Antidepresivele triciclice și gabapentin sunt administrate în general ca agenți de primă linie. Dacă acești agenți nu sunt eficienți sau sunt insuficienți chiar la doza maximă tolerată, se va folosi asocierea acestora sau se va asocia tramadol sau lamotrigină. Patch-ul cu lidocaină 5% poate fi util ca terapie adjuvantă la pacienții la care durerea neuropată este limitată la picioare sau în zone focale. Narcoticele cu durată de acțiune lungă, ca, de ex., preparatele de morfină cu durată de acțiune lungă și patch-ul cu fentanil, sunt utile la unii pacienți cu durere refractară.

În cazul AIDP tratamentul constă în schimburi plasmatice sau administrarea Ig i.v., iar în cazul CIDP imunosupresoare oral, cu/sau fără Ig i.v. sau schimburi plasmatice.

Evoluție și prognostic. Semnele neuropatiei periferice rămân și după controlul virusologic și imunologic al bolii, dar formele asimptomatice sunt de departe mult mai frecvente decât cele simptomatice. [25]

Pacienții infectați cu HIV cu paralizie facială periferică, uni- sau bilaterală, mai frecvent în cursul infecției primare HIV și al seroconversiei, prezintă recuperare similară cu a pacienților fără infecție HIV.

Human T-cell lymphotropic virus (HTLV1) *(A se vedea și capitolul „Mielopatii infecțioase")*

Tablou clinic și investigații paraclinice. În afară de mielopatia/parapareza spastică tropicală, HTLV1 este implicat și în alte afectări ale sistemului nervos. Au fost descrise asocieri cu *polimiozita și miozita cu incluziuni,* precum și *polineuropatiile cu tulburări de sensibilitate cu dispoziție distală și vegetativă.* [26-27]

Miopatia inflamatorie este un diagnostic important de luat în considerație dacă pacientul cu mielopatie/parapareză spastică tropicală prezintă un pattern nou de slăbiciune musculară (slăbiciune proximală), mialgii și niveluri crescute ale CK. Biopsia musculară relevă infiltrat inflamator cu mononucleare. Examenul imunohistochimic și analiza PCR in situ au relevat că HTLV1 infectează în special limfocitele CD4+ și nu celulele musculare.

Afectarea nervoasă periferică este asociată la majoritatea cazurilor cu mielopatia/parapareza spastică tropicală, dar au fost observate și cazuri izolate de polineuropatie asociată cu infecția cu HTLV1.

Biopsia nervului sural relevă o neuropatie multifocală demielinizantă sau axonală mixtă, cu infiltrate perinervoase și perivasculare. Au mai fost descrise pierdere axonală moderată, degenerescență walleriană și leziuni de demielinizare a fibrelor izolate. Analiza fibrelor separate a demonstrat modificări de tip globular (modificare de tip G a lui Dyck) asociate cu formarea segmentelor demielinizante adiacente.

Deoarece a fost rar găsit în alte neuropatii demielinizante, procesul demielinizant cu formarea globulelor în mielopatia/parapareza spastică tropicală ar putea fi în mare măsură specific. [28]

Evoluție și prognostic. Evoluția este de obicei ingravescentă, iar prognosticul funcțional rezervat.

Virusul Herpes simplex (HSV)

Patogenie și tablou clinic. Virusul Herpes simplex 1 (HSV1) și virusul Herpes simplex 2 (HSV2) prezintă drept cale de intrare mucoasele.

HSV1 este achiziționat primar în copilărie, iar HSV2 determină majoritatea cazurilor de herpes genital.

În comparație cu virusul varicelozosterian (VZV), *neuropatiile* induse de reactivarea virusului Herpes simplex (HSV) sunt foarte rare și au fost raportate numai la câțiva pacienți cu *herpes labial* și *neuropatie trigeminală.* [Fig. 4]. [29]

Fig. 4. Infecție labială cu virusul Herpes simplex. [29]

RMN cerebrală relevă o leziune focală la nivelul nucleului și tractului trigeminal spinal, fără anomalii LCR. Diseminarea transaxonală a HSV, de la ganglionul lui Gasser de-a lungul nervului trigemen către nucleul spinal, a fost considerată cauză a neuropatiei trigeminale senzitive concomitente cu herpesul labial. [30-31]

În *paralizia facială periferică* a fost identificat la câteva cazuri ADN HSV la nivelul ganglionului geniculat, iar la altele, prin PCR, s-a găsit HSV1 în lichidul endoneural care înconjoară nervul facial. [12]

Virusul Herpes simplex 2 are capacitatea de a rămâne în stare latentă la nivelul ganglionilor sacrați și să determine ***radiculită sacrată*** sau ***sindrom Elsberg.*** [32-33]. Tabloul clinic constă în retenție acută de urină, constipație și simptome senzitive lombosacrate. Sunt afectate cu predilecție femeile active sexual. Examenul LCR evidențiază pleiocitoză limfocitară și hiperproteinorahie, iar PCR HSV2 din LCR este frecvent pozitiv.

Tabloul este rezultatul reactivării virusului latent, iar anticorpii IgM anti-HSV2 în ser nu indică infecție primară în această situație. [32]

Imaginile RMN pot fi normale, dar în unele cazuri pot releva edem ușor al măduvei spinării și hipersemnal pe imaginile în T2 w cu priză de contrast a fibrelor radiculare. [Fig. 5]. [32,34]

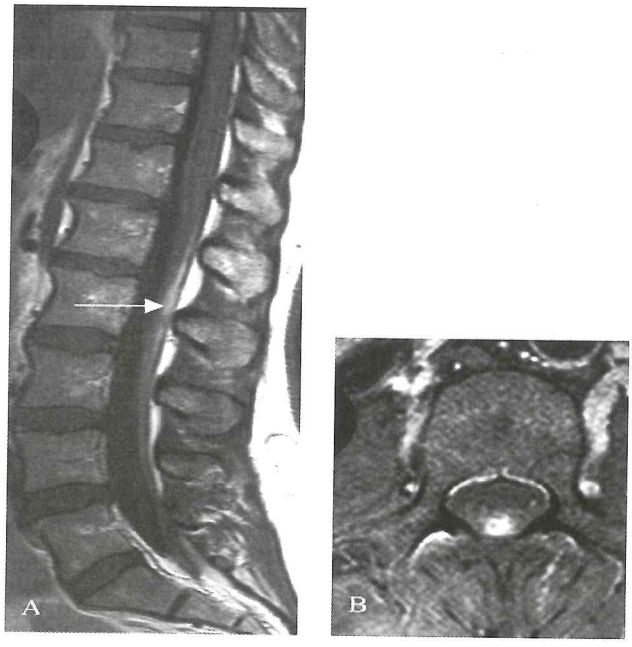


Fig. 5. RMN a regiunii lombosacrate. *A.* Priză de contrast la nivelul rădăcinilor nervoase. *B.* Prezența leziunilor discontinue de hipersemnal T2w la nivelul măduvei spinării inferioare, priză de contrast la nivelul rădăcinilor spinale ale cozii de cal (sindrom Elsberg). [32]

Tratament. Medicația antivirală pentru infecția cu HSV1 include acyclovir, famciclovir sau valacyclovir per os, în doză unică, timp de o zi, în doză maximă, ceea ce este mult mai eficient decât tratamentul clasic cu doze mici timp de 5-7 zile și topice. Aceleași medicamente sunt administrate și în infecția cu HSV2, cu mențiunea că valacyclovir se administrează câte 2 comprimate pe zi, timp de 10 zile, în infecția primară, și câte 2 comprimate pe zi, timp de 3 zile, în infecția secundară.

Evoluție și prognostic. Simptomele se remit de obicei în câteva săptămâni. Tratamentul antiviral poate scurta perioada simptomatică. A fost raportată recurență a simptomelor.

Virusul varicelozosterian (VZV)

Virusul varicelozosterian rămâne, după varicelă, latent la nivelul nervului cranian și al ganglionului rădăcinii posterioare și poate reactiva câteva decade mai târziu.

Tablou clinic. Erupția se caracterizează prin durere radiculară unilaterală și un rash vezicular care este în general limitat la 1-3 dermatoame contigue. În cursul și după această fază de reactivare, VZV poate genera complicații neurologice suplimentare. Cea mai frecventă este *nevralgia postherpetică,* un sindrom dureros neuropatic care persistă peste 3 luni

după ce rashul cutanat s-a vindecat. Alte complicații neurologice acute afectează fie *sistemul nervos periferic (neuropatii craniene, radiculopatii motorii ale membrului superior sau inferior, disfuncție vezicală urinară sau intestinală)*, fie *sistemul nervos central (meningită, mielită* și *encefalită vasculitică)*. Aceleași complicații neurologice pot fi observate în zona fără herpes, care este definită prin absența în antecedente a rashului vezicular. Zona fără herpes rămâne o provocare diagnostică în practică. [35]

Cea mai frecventă topografie a zonei este toracele, urmat de distribuția oftalmică a nervului trigemen. Ultima se poate complica prin keratita zosteriană și *oftalmoplegia nervilor III, VI și, mai rar, a nervului IV.*

Sindromul Ramsay-Hunt se caracterizează prin slăbiciune facială periferică și rash la nivelul conductului auditiv extern, membranei timpanice (zoster otic) și/sau la nivelul a două treimi anterioare ale limbii sau palatului dur. Comparativ cu paralizia facială idiopatică (paralizia lui Bell), sindromul Ramsay-Hunt se caracterizează frecvent printr-o paralizie mult mai severă și printr-o recuperare incompletă. De menționat că sindromul Ramsay-Hunt a fost asociat cu nucleul și tractul trigeminal spinal pe RMN. [36]

Dacă unele cazuri de paralizie Bell sunt de fapt secundare reactivării VZV fără rash, rămâne controversat și nedovedit. [12]

VZV cu distribuție la nivelul nervilor cervicali sau lombari poate fi urmat de slăbiciune de tipul afectării neuronului motor inferior la nivelul respectivelor dermatoame. În absența rashului, a herniei de disc sau altor cauze compresive, o *sciatică dureroasă, cruralgie* sau *oricare altă durere radiculară* atenționează clinicianul să efectueze analiza LCR, incluzând PCR ADN VZV și detectarea prezenței intratecale a anticorpilor anti-VZV. [37]

A fost raportată capacitatea VZV de a reactiva atât din dermatoamele cu rash, cât și din dermatoamele fără rash. [38]

VZV poate determina *paralizii ale nervilor oculomotori,* în care demielinizarea poate fi cauza acestora. De asemenea, VZV poate produce un *sindrom de apex orbitar,* în care există paralizia de nervi oculomotori și afectarea nervului optic. [31]

Tratament. În cazul infecției cronice active cu VZV, trebuie administrat tratament antiviral. La persoanele imunocompetente se recomandă tratament precoce cu acyclovir, valacyclovir sau famciclovir timp de 7 zile. La pacienții imunocompromiși sau la cei peste 60 de ani, tratamentul trebuie continuat până la rezolvarea tuturor leziunilor.

Durerea poate fi refractară la tratament, opțiunile terapeutice pentru ameliorarea acesteia includ pregabalin, gabapentin, anticonvulsivante, antidepresive triciclice, lidocaină topică și/sau capsaicină, care poate fi aplicată numai după remisiunea veziculelor, altfel determinând iritație tegumentară. [39]

Evoluție și prognostic. Erupția veziculară poate fi urmată de un sindrom dureros sever persistent. Unii pacienți cu acuze persistente prezintă stări depresive și necesită tratament psihiatric.

Cytomegalovirusul (CMV)

Ca și alte virusuri herpetice, infecția cu CMV primară este urmată de instalarea infecției latente persistente întreaga viață, a cărei reactivare este uzuală. Simptomele sunt de obicei absente în cursul infecției primare și reactivării, dar CMV poate fi prezent în diverse secreții corporale, în special în urină și salivă. [40]

Tablou clinic. Spre deosebire de VZV și HSV, CMV este un virus herpetic limfotropic. La pacienții imunocompetenți, CMV este asociat cu *sindromul Guillain-Barré (SGB)*, iar la cei imunosupresați determină *meningomieloradiculită, mononevrită multiplex* și *polineuropatie distală dureroasă.* [41]

Meningomieloradiculita se manifestă prin furnicături progresive la nivelul membrelor inferioare și slăbiciune, precum și tulburări sfincteriene, mimând foarte îndeaproape SGB. Studiile ENG la acești pacienți relevă denervare acută și activitate spontană anormală. [42-43]

Examenul neuropatologic relevă incluziuni citomegalice la nivelul celulelor Schwann și invazia rădăcinilor nervilor cozii de cal de către fibroblaste endoneurale. [44]

Un alt sindrom observat la pacienții imunocompromiși infectați cu CMV este *mononevrita multiplex,* caracterizată prin deficite senzitivo-motorii asimetrice multifocale. [41]

Acest aspect este frecvent întâlnit în infecția HIV avansată.

CMV poate determina *nevrită optică primară* prin infectarea retrobulbară a nervului optic sau a discului optic sau prin diseminare de la retina prepapilară adiacentă infectată. [31]

Diagnostic paraclinic. RMN poate fi normală sau poate să releve priză de contrast la nivelul leptomeningelor măduvei spinării la nivel inferior. [42]

Examenul LCR este variabil, cu pleiocitoză de la sute la mii de elemente, hiperproteinorahie și PCR CMV pozitiv (sensibilitate 92% și specificitate 94%).

Biopsia nervului poate evidenția vasculită necrotică multifocală a arterelor epineurale, cu corpi incluși intranuclear și intracitoplasmatic, dar sensibilitatea biopsiei rămâne redusă. [45]

Tratament. Tratamentul cu ganciclovir și refacerea imună nu au întotdeauna efect și prognosticul este rezervat.

Tratamentul în nevrita optică primară constă în ganciclovir și/sau foscarnet, unii autori propun tratament indefinit la pacienții imunocompromiși.

Evoluție și prognostic. Cu excepția cazurilor imunocompromise, evoluția și prognosticul complicațiilor sistemului nervos periferic în infecția cu CMV sunt bune.

Virusul Epstein-Barr (EBV)

Infecția cu virusul Epstein-Barr tinde să afecteze mai mult sistemul nervos al copiilor decât al adulților. Se estimează că 2% din totalul copiilor și adolescenților cu această infecție prezintă o tulburare neurologică. [46]

Tablou clinic. Virusul Epstein-Barr (EBV) este un virus herpetic limfotropic. Infecția sistemului nervos periferic este rară, dar a fost asociată cu *sindromul Guillain-Barré (SGB), mieloradiculita acută* și *encefalomieloradiculita.*

EBV poate determina *nevrită optică parainfecțioasă.* [46]

Investigații paraclinice. Examinarea LCR în mieloradiculita acută, encefalomieloradiculita acută și encefalomieloradiculită relevă pleiocitoză mononucleară, hiperproteinorahie și ADN EBV prezent. [47]

Patogenie. Este neclar dacă manifestările neurologice ale EBV sunt determinate de virusul însuși sau de mecanismele inflamatorii parainfecțioase.

Tratament. Nu există un tratament definit pentru mieloradiculita cu EBV, iar imunomodularea cu corticoizi și Ig i.v. nu este clară.

Evoluție și prognostic. Prognosticul nevritei optice parainfecțioase este bun, dar recuperarea vizuală poate fi, o perioadă, dependentă de steroizi la unii pacienți. [31]

Virusul West Nile (WNV)

Aproximativ 1% din pacienții simptomatici vor prezenta o afecțiune neuroinvazivă, majoritatea encefalită. [48]

Tablou clinic. *Paralizia flască acută* este observată la 3% din cazuri, dar cu o mortalitate de 12%. [49]

Modificările inflamatorii ale substanței cenușii medulare pot, de asemenea, să se extindă spre rădăcinile nervilor spinali și să determine *mieloradiculită. Afectarea rădăcinilor spinale anterioare* poate determina paralizie flască acută asimetrică. Observațiile RMN relevând priză a substanței de contrast la nivelul rădăcinilor nervoase anterioare susțin conceptul că trebuie să se țină cont de radiculopatia anterioară atunci când sunt examinați pacienți cu paralizie flască acută asociată cu WNV. [50-51]

WNV poate afecta, de asemenea, *nervii periferici,* dar mai rar decât s-a prevăzut. Au fost comunicate cazuri cu *SGB, plexopatie brahială unilaterală, paralizie diafragmatică bilaterală, secundară pierderii neuronilor motori* sau *a axonilor motori ai nervilor frenici.*

Pe un lot de 26 de cazuri de infecție cu WNV cu afectare neuromusculară, o parte a prezentat paralizie flască secundară afectării neuronului motor periferic, iar restul, paralizie flască asimetrică rapid progresivă, implicând extremitatea superioară și fața sau extremitatea inferioară. [52]

S-a raportat că WNV este implicat în patologia joncțiunii neuromusculare, determinând o simptomatologie tipică *miasteniei gravis*. [53]

Miopatia este o manifestare rară în infecția cu WNV.

Instabilitatea vegetativă determinată de infecția cu WNV a neuronilor care controlează funcția cardiacă poate precipita aritmiile cardiace.

Anatomie patologică. A fost descrisă infiltrație limfocitară a nervilor și, ocazional, axoni degenerați, sugerând că WNV poate pătrunde în SNC pe calea nervilor periferici.

Patogenie. Mecanismele precise care stau la baza distrugerii neuronilor în infecția cu WNV nu sunt elucidate complet. Riscul crescut al infecției severe cu WNV la pacienții imunosupresați și la vârstnici sugerează necesitatea unui sistem imun intact pentru controlul WNV. Anticorpii specifici anti-WNV sunt responsabili pentru reducerea viremiei și prevenirea dezvoltării bolii severe, în timp ce populațiile diferite de limfocite T joacă un rol important în eliminarea infecției de la nivelul țesuturilor și prevenirea persistenței virale. Există evidențe că moartea neuronală poate surveni ca rezultat al unei cascade de evenimente imunobiochimice la nivelul măduvei spinării care afectează transportul glutamatului și permite glutamatului în exces să se acumuleze extracelular în jurul neuronilor motori. De asemenea, s-au observat o producție crescută de citokine proinflamatorii derivate din celulele infectate și suprareglarea altor gene proinflamatorii. Aceste citokine și alți factori proinflamatori sunt fie neurotoxici, fie atrag leucocitele în zonele afectate care contribuie, în continuare, la neurotoxicitatea indusă de WNV. Astfel, inflamația indusă de WNV este recunoscută ca și contributor major al neuropatogeniei. [50]

Examene paraclinice. Examenul LCR relevă pleiocitoză cu PMN sau cu mononucleare (media 200 celule/mm^3), hiperproteinorahie și glicorahie normală.

Diagnosticul se bazează pe testele serologice, deși IgG serice persistă timp de mai mulți ani și, astfel, pot fi indicator al unei infecții anterioare. Repetarea serologiilor timp de câteva săptămâni și o creștere de cel puțin 4 ori indică o infecție acută. Identificarea ARN viral în LCR și determinarea titrului de anticorpi anti-WNV în LCR certifică infecția acută, ARN viral se epurează rapid, iar anticorpilor intratecali le trebuie săptămâni să se dezvolte, creând o fereastră de absență în termenii de evidență a infecției cu WNV. [1]

Diagnostic diferențial. Afectarea periferică în infecția cu WNV trebuie deosebită de sindromul Guillain-Barré [Tabelul IV] [54] și alte neuropatii imune.

Tratament. Tratamentul este suportiv.

Evoluție și prognostic. Evoluția este cea a unei afecțiuni autolimitante, iar prognosticul este în funcție de severitatea leziunilor.

TABELUL IV Caracteristicile poliomielitei asociate cu virus West Nile comparativ cu sindromul Guillain-Barré tipic [56]

	Poliomielită cu virus West Nile	Sindrom Guillain-Barré
Timp până la debut	Faza acută a infecției	Săptămâni după infecția acută
Febră, leucocitoză	Prezente	Absente
Distribuția slăbiciunii	Asimetrică, monoplegie către tetraplegie	În general simetrică, mușchii proximali și distali
Simptome senzitive	Mialgii, furnicături rare, parestezii sau pierderea sensibilității	Pierderea sensibilității, parestezii dureroase distale
Intestinul gros și vezica urinară	Afectate frecvent	Afectate rar
Encefalopatie	Prezentă frecvent	Absentă
Profil LCR	Pleiocitoză, hiperproteinorahie	Fără pleiocitoză
Caracteristici electroneurofiziologice	Celulele cornului anterior sau pierderea axonului motor (CMAPs reduse/absente, SNAPs păstrate, denervare asimetrică)	Demielinizare (reducere marcată a vitezelor de conducere, bloc de conducere, dispersie temporală); SNAPs reduse

CMAP – compound muscle action potential (potențial de acțiune musculară compus); SNAP – sensory nerve action potential (potențial de acțiune nervoasă senzitiv).

Virusul hepatitic B (VHB)

Virusul hepatitic B (VHB) determină infecție cronică la aproximativ 10% din pacienții infectați.

Tablou clinic. Dintre pacienții cu infecție cronică cu VHB, aproximativ 20% dezvoltă o afecțiune extrahepatică. [5]

În timp ce la purtătorii cronici de VHB neselectați frecvența raportată a *neuropatiei* nu pare să fie mai mare decât în populația generală, *polineuropatia* este foarte frecventă în contextul poliarteritei nodoase (PAN) asociate cu VHB. [55]

PAN asociată cu VHB este o vasculită care afectează arterele musculare de calibru mediu. Aceasta este afecțiunea extrahepatică asociată cu VHB cea mai severă. Patogenia PAN este determinată de depunerea complexelor imune care conțin antigenul de suprafață (AgHBs) sau antigenul „e" (AgHbe), care declanșează activarea cascadei complementului și activarea neutrofilelor. PAN survine în 6 luni de la infecția cu VHB. Polineuropatia este cea mai frecventă manifestare a PAN, observată la trei sferturi din pacienți și poate fi prima manifestare la 25% pacienți.

Virusul hepatitic C (VHC)

Din pacienții infectați cu VHC, 65-85% vor dezvolta o infecție cronică, cauza principală a hepatitei cronice, cirozei și carcinomului hepatocelular, dar asociată și cu numeroase manifestări extrahepatice. Cea mai frecventă este crioglobulinemia, prezentă până la 50% din pacienții

infectați cu VHC, inducând boala simptomatică la aproximativ 59% cazuri. Crioglobulinele sunt imunoglobuline care precipită la frig, care, după depunerea la nivelul vaselor, determină inflamație și ocluzie a vaselor sanguine cu calibru mic și mediu. [56]

La pacienții cu crioglobuline asociate cu VHC, implicarea nervilor perferici este de 26-86% în funcție de protocoalele clinice/electrofiziologice pentru testarea neuropatiei.

Anatomie patologică. În cazul neuropatiei multiplex caracteristicile anatomopatologice sunt indicatoare pentru modificări ischemice ale nervilor, ca urmare a vasculitei vaselor sanguine cu calibru mic și mediu. Polineuropatiile moderate sunt caracterizate numai prin infiltrate limfocitare perivasculare.

Se observă pierdere axonală cu variabilitate fasciculară, demielinizare și infiltrate mononucleare perivasculare.

Tablou clinic. *Polineuropatia senzitivă* reprezintă cea mai prevalentă formă la pacienții infectați cu VHC. Variantele includ neuropatia senzitivă a fibrelor mari, caracterizată prin pierderea sensibilității, parestezii și amorțeli, și neuropatia senzitivă de fibre mici, o afecțiune dureroasă, caracterizată prin senzație de arsură la nivelul picioarelor („burning feet"), hiperestezie termoalgică și furnicături. O a doua formă este *mononeuropatia multiplex.*

Formele neobișnuite includ *polineuropatiile pur motorii, neuropatiile vegetative* și *de demielinizare.*

Polineuropatiile demielinizante se pot dezvolta la pacienții infectați cu VHC nelegat de terapia antivirală. Ele trebuie să îndeplinească criteriile pentru polineuropatiile demielinizante inflamatorii cronice și răspund la tratamentul cu imunoglobuline i.v. [11,59]

Unii autori au remarcat la pacienții infectați cu VHC fără crioglobuline o prevalență de 43,5%, fără corelație cu durata bolii, încărcarea virală, subtipul virusului și tratamentul cu interferon. Potențialele senzitive evocate au fost mai sensibile decât măsurarea standard a vitezei de conducere nervoasă. Cele mai frecvente simptome clinice au fost parestezиile (39%), din care 50% au fost raportate ca furnicături dureroase, crampe nocturne la nivelul membrelor inferioare (11%), alodinie (8,7%) și „burning feet" (6,5%). Cele mai frecvente deficite neurologice au fost pragul crescut al perceperii senzației vibratorii (19,6%), abolirea reflexului achilean (15,2%), reducerea senzației algice (10,9%), pareza distală (8,7%) și deficitul de percepție termică (4,3%). [60]

Tratament. Tratamentul polineuropatiei asociate cu infecția VHC se bazează pe terapia infecției subiacente.

Evoluție și prognostic. Acestea sunt în funcție de severitatea afectării fibrelor nervoase.

NEUROPATII INFECȚIOASE BACTERIENE

Borrelia burgdorferi

Borrelia burgdorferi prezintă predilecție pentru afectarea articulară, a sistemului nervos și cutanat. Este transmisă prin mușcătura unei căpușe, *Ixodes scapularis* în SUA și *Ixodes ricinus* în Europa. [61]

Fiziopatologie și patogenie. Analiza moleculară a Borreliei burgdorferi a concluzionat existența a trei subtipuri: *Borrelia burgdorferi stricto senso* în SUA, iar celelalte două în Europa: *Borrelia garinii,* responsabilă pentru multe din manifestările neurologice, și *Borrelia afzelli,* în special pentru generarea unei manifestări cutanate neobișnuite, dermatita atrofică. Se consideră că manifestările neurologice sunt mai frecvente la pacienții din Europa comparativ cu cei din SUA.

Organotropismul specific al microorganismului este încă neprecizat. Există studii care sugerează că Borrelia burgdorferi prezintă afinitate particulară pentru oligodendroglie sau pentru gangliozide. Aceasta ar putea explica afinitatea Borreliei burgdorferi pentru SNC. [62]

Tablou clinic. Afectarea sistemului nervos periferic în boala Lyme este polimorfă. [Tabelul V]. [63]

TABELUL V Manifestările neurologice periferice asociate cu boala Lyme [65]

Tablou clinic	Detalii
Radiculopatie	Motorie, senzitivă, mixtă
Plexopatie	Lombosacrată, brahială
Mononeuropatie	Unul sau mai mulți nervi
Mononeuropatie multiplex	Nervi lungi sau scurți, confluenți
Neuropatii craniene	VII, III-VI, ocazional VIII, rar IX-XII
Polineuropatii difuze	Difuze: acute, subacute sau indolente
Încarcerare	Tunel carpian
Boala neuronului motor	

Infecția sistemului nervos cu Borrelia burgdorferi se prezintă de obicei ca *meningoradiculită asimetrică dureroasă asociată frecvent cu paralizie facială.* Examenul LCR relevă întotdeauna pleiocitoză și sinteză intratecală a anticorpilor anti-Borrelia burgdorferi. [64]

Afectarea nervilor cranieni și *periferici* poate surveni oriunde pe traseul acestora, nu preferențial în spațiul subarahnoidian. Aproximativ 80% din pacienții cu *neuropatii craniene* induse de boala Lyme prezintă *paralizie facială periferică,* aceasta putând fi bilaterală la 20% din cazuri. Mai pot fi afectați *nervii oculomotori, nervul trigemen, acusticovestibular,* în cazuri izolate *nervii vag, glosofaringian* și *hipoglos.*

Majoritatea pacienților prezintă *mononeuropatie multiplex,* manifestată fie sub forma confluentă, mimând axonopatie difuză, sau ca sindrom focal clasic de *monoradiculopatie, plexopatie* sau *paralizie a unui nerv cranian.* Mai pot fi prezente o *meningoradiculită severă și dureroasă a cozii de cal (sindromul Bannwarth)* și apariția cu frecvență redusă a *sindromului Guillain-Barré,* post-boală Lyme, ambele mai frecvente în Europa. Datele anatomopatologice, deși limitate, au indicat modificări inflamatorii perivasculare fără evidența demielinizării primare, pattern compatibil cu mononeuropatia multiplex. [65]

Într-un stadiu foarte precoce, o ***neuropatie izolată*** legată strâns de regiunea mușcăturii de căpușe este teoretic posibilă; seroconversia concomitentă și absența pleiocitozei în LCR sunt necesare pentru diagnostic. [66]

Probabil, entitatea cel mai dificil de diagnosticat este ***radiculoneuropatia.*** Pacienții prezintă durere acută la nivelul unui dermatom, asemănătoare radiculopatiei mecanice, cu reducerea forței și modificări ale reflexelor osteotendinoase. Obiectiv, se observă afectare a mai multor dermatoame, sugerând un proces mai puțin focal. Diagnosticul se bazează pe excluderea imagistică a factorului compresiv și confirmând serologic infecția cu Borrelia burgdorferi. Studiile neurofiziologice sugerează că atât neuropatiile craniene, cât și radiculoneuropatiile sunt manifestări ale neuropatiei multiplex.

În boala Lyme pot fi prezente *plexopatii brahiale* sau *lombare.*

Pacienții cu boală cu durată lungă și indoloră pot dezvolta o *neuropatie „în mănuși și în ciorapi"*, cu evoluție mult mai lentă, ceea ce sugerează din punct de vedere neurofiziologic o *mononeuropatie multiplex.*

De asemenea, a fost raportată rar o *neuropatie demielinizantă responsivă la antibiotic.* [67]

Mai rar, poate surveni o *neuropatie periferică cronică* în legătură cu o boală cronică cutanată, *acrodermatita cronică atrofică.* În asemenea caz, un nivel crescut de anticorpi anti-Borrelia burgdorferi este regula, dar cu LCR normal.

Existența unei *polineuropatii cronice izolate* legate de Borrelia burgdorferi rămâne foarte controversată și nu este susținută de datele actuale. O serologie IgG pozitivă nu implică o relație de cauzalitate cu o polineuropatie cronică, în special în zonele endemice. Pacienților care atribuie simptomele subiective izolate infecției cronice cu Borrelia burgdorferi pe o bază îndoielnică ar trebui să li se ofere o abordare diagnostică sistematică pentru alte afecțiuni neurologice și dermatologice și suport psihologic. Nu este recomandabilă o tentativă terapeutică cu antibiotic mai lungă de 4 săptămâni. [68]

În stadiul al doilea al bolii determinate de Borrelia burgdorferi a fost observat un *sindrom miopatic,* caracterizat prin dureri musculare

severe, slăbiciune musculară la nivelul membrelor și gâtului, precum și la nivelul mușchilor bulbari, creșterea nivelurilor serice ale creatin kinazei (CK). Biopsia musculară a relevat o miopatie neinflamatorie necrotică. Administrarea dozelor mari de corticosteroizi și a antibioticelor ameliorează simptomatologia. Mecanismul patogenic al miopatiei necrotice induse de infecția cu Borrelia burgdorferi este încă necunoscut. [Fig. 6]. [69]

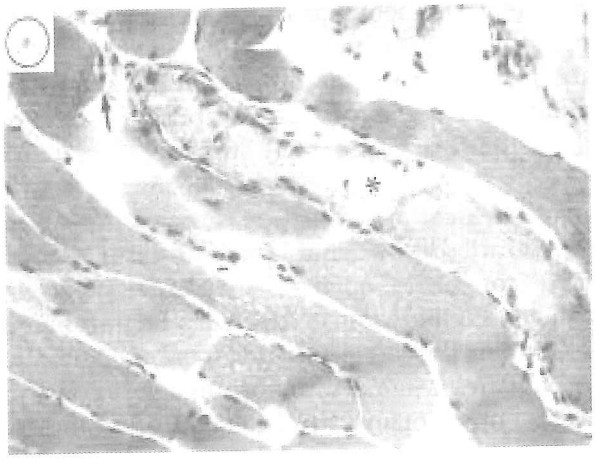


Fig. 6. Biopsie musculară a unui pacient cu boală Lyme. Necroza parțială a unei fibre musculare (*). Câteva macrofage rotunde și mioblaste alungite sunt observate subsarcolemal. Într-o fibră normală din vecinătate pot fi observate celule satelite activate (săgeata) (col. hematoxilină-eozină, MO × 120). [69]

Tratament. Acesta constă în administrarea de ceftriaxonă sau cefotaxim sau penicilină G sau doxiciclină, la care se asociază simptomatice.

Campylobacter jejuni

Campylobacter jejuni este implicat în generarea *sindromul Guillain-Barré (SGB). (A se vedea capitolul „Sindromul Guillain-Barré").*

Corynebacterium diphteriae

Difteria a fost eradicată prin vaccinare în țările dezvoltate. Sunt importante antecedentele personale patologice ale unui pacient cu o anumită patologie neurologică, deoarece aceasta poate reprezenta sechela infecției cu Corynebacterium diphteriae și nu un tablou acut.

Patogenie. Poarta de intrare fiind respiratorie, bacteria infectează faringele, amigdalele și traheea. În forma cavum-faringiană, care este cea mai frecventă formă clinică a bolii, se formează un exsudat inflamator la nivelul faringelui, unde bacteria eliberează o exotoxină care afectează sistemul nervos (și cordul). Deoarece nu depășește bariera hematoencefalică (BHE),

toxina bacteriană are efecte distrugătoare asupra sistemului nervos periferic până la 20-75% din cazuri, severitatea tabloului clinic corelându-se cu cea a simptomelor respiratorii.

Nu există explicație a latenței de la infecția inițială la implicarea sistemului nervos. Unii autori au demonstrat că toxina pătrunde în celulele Schwann în regiunile cele mai vascularizate ale sistemului nervos periferic în primele 24-48 h de la infecție, dar efectul său metabolic asupra membranelor celulare se extinde pe o perioadă de câteva săptămâni. Toxina produce demielinizare la nivelul regiunilor proximale ale nervilor spinali, ganglionului rădăcinii posterioare și rădăcinilor spinale. Musculatura cardiacă și sistemul de conducere cardiac prezintă necroză focală ușoară.

Complicațiile neurologice ale difteriei cavumului pot fi observate și în forma extracavum a bolii (infecție a plăgii) după o perioadă de latență similară. De aceea, este probabil ca toxina să ajungă la locurile nervoase pe calea fluxului sanguin; în plus, o parte din acțiune este exercitată local, așa cum sunt paralizia vălului palatin forma cavum-faringiană și afectarea senzitivă în vecinătatea plăgii infectate. [70-71]

Tablou clinic. Afectarea sistemului nervos prezintă un pattern predictibil și bifazic. Debutează prin *paralizia vălului palatin*, care survine între a 5-a și a 12-a zi de boală, generând tulburări de deglutiție, aspirarea alimentelor și secrețiilor orofaringiene, precum și disfonie. Mai pot fi afectați *nervii cranieni (V, VII* și *IX)*. În a doua sau a treia săptămână este observată *neuropatia nervului III,* determinând pierderea acomodării și vedere tulbure prin paralizia nervilor ciliari, reflexul fotomotor fiind însă păstrat, dar diminuat (sindrom Argyll-Robertson inversat).

Între a 5-a și a 8-a săptămână de boală poate fi observată *polineuropatia senzitivo-motorie distală,* survenită secundar degenerării mielinice segmentale și paranodale, cu degenerare axonală tardivă. Aceasta se poate manifesta în formele severe ca paralizie ascendentă rapid evolutivă, ca cea a ***sindromului Guillain-Barré;*** examenul LCR relevă disociație albumino-citologică.

Diagnostic diferențial. Apariția precoce a simptomelor orofaringiene, paralizia nervilor ciliari, reflexul fotomotor păstrat și evoluția subacută a polineuropatiei senzitivo-motorii distale simetrice tardive deosebesc polineuropatia diftерică de polineuropatiile secundare altor cauze.

Tratament. Tratamentul cu antitoxină diftерică trebuie instituit rapid, în primele 48 h de la primele simptome ale infecției difterice primare. Nu există tratament specific pentru complicațiile neurologice ale difteriei.

Evoluție și prognostic. Dacă tratamentul nu se administrează urgent, evoluția afectării neurologice va fi ingravescentă, iar leziunile vor avea caracter ireversibil.

Brucella spp.

Infecția cu *Brucella* este dobândită după consumul laptelui nepasteurizat sau prin contactul cu animale infectate. [65]

Tablou clinic. Manifestările neurologice sunt rare, dar când survin, pot afecta oricare parte a sistemului nervos. La nivelul sistemului nervos periferic pot fi remarcate *neuropatii craniene, radiculopatii* și *neuropatii periferice*. Pe un lot de 154 de pacienți cu neurobruceloză, la 19% a fost observată afectarea nervilor cranieni, cu predilecție a nervului VIII, urmată de a nervilor VI și VII. [72]

Tratament. Majoritatea schemelor recomandă tratament prelungit de peste 2 luni cu triplă terapie antibiotică, ceftriaxonă, rifampicină și doxiciclină. [73]

Evoluție și prognostic. Acestea sunt în funcție de severitatea afectării sistemului nervos periferic.

Mycobacterium tuberculosis

Paraliziile nervilor cranieni sunt o complicație frecventă în meningita tuberculoasă, survenind la 1 din 5 pacienți, cel mai des fiind afectați nervul VI și mai puțin frecvent nervii III, IV, VII și VIII. Alți nervi cranieni sunt foarte rar afectați și, ocazional, există afectare bilaterală. De asemenea, poate surveni *afectarea unor multipli nervi cranieni*. [74-75]

Afectarea măduvei spinării în morbul Pott poate determina simptome de *radiculită*. [76]

Diagnosticul și tratamentul acestor complicații sunt descrise la capitolul *„Tuberculoza extrapulmonară"*.

Mycobacterium leprae

Lepra este o infecție granulomatoasă, care afectează în special tegumentele și nervii periferici. Poarta de intrare preferențială pentru M. leprae este mucoasa nazală, dar mucoasa bucală poate fi un loc secundar de transmitere a infecției. [77]

Tablou clinic. Lepra poate fi clasificată în trei subtipuri majore în funcție de răspunsul imun al gazdei: lepra lepromatoasă (multibacilară) în cazul unui răspuns imun predominant umoral, lepra tuberculoidă (paucibacilară) în cazul unei imunități mediate predominant celular și lepra intermediară (între cele două), precum și un tip minor, lepra nedeterminată. Lepra nedeterminată poate evolua într-una din cele trei forme majore sau către autovindecare. [78]

În lepră sunt afectate *fibrele senzitive, motorii* și *vegetative*. Pierderea sensibilității este cea mai precoce și frecventă manifestare clinică. Inflamația granulomatoasă a nervilor periferici determină lărgirea nervilor (care devin palpabili) și care este cel mai frecvent dureroasă. Nervii lărgiți pot fi lezați din cauza compresiunii în tunelurile fibroosoase. [79]

Nervul tibial posterior este cel mai frecvent afectat, generând anestezie la nivelul tălpilor, urmat de nervii ulnar, median, popliteu lateral și facial. *Nervii cutanați mici* pot fi afectați, determinând absența transpirației și tulburări de sensibilitate „în mănuși și în ciorapi". Efectul acestei boli asupra nervilor conduce la dizabilitate și deformări, deoarece pierderea funcției motorii și a sensibilității favorizează traumatismele și infecțiile secundare.

Prezența unei leziuni cutanate care acoperă un trunchi nervos major este asociată cu o creștere semnificativă a riscului afectării acestui nerv. Totuși, poate exista o *neuropatie leproasă pură* care afectează trunchiurile nervoase periferice în absența semnelor cutanate. Aproximativ 4-10% din pacienții cu lepră pot avea o afectare nervoasă pură. [58]. În asemenea situații, examinarea biopsiei nervoase este o procedură diagnostică importantă pentru detectarea prezenței bacililor acido-rezistenți la nivelul nervului. Totuși, nervii nu conțin întotdeauna bacili acido-rezistenți și pot să releve numai alterări morfologice relativ nespecifice.

Un alt tip de neuropatie, *neuropatia reactivă*, poate să apară la pacienții cu lepră tratați polimedicamentos (rifampicină, dapsonă și clofazimină). În acest caz este considerată o reacție adversă care determină neuropatie acută, dureroasă și dizabilitantă. Acest tip de reacție este mai frecventă în forma lepromatoasă multibacilară, fie spontan, fie postterapeutic, când s-au produs moartea bacililor și eliberarea unei cantități mari de antigene mycobacteriene. Deoarece încărcătura bacteriană cea mai mare se află la nivelul trunchiurilor nervoase în zonele cu temperatură redusă deja disfuncționale, este sigur că în aceste regiuni neuropatia reactivă tinde să fie cea mai severă. O neuropatie periferică agravată brusc, asociată cu irită, orhită și o formă severă de eritem nodos, toate forme dureroase și asociate cu prostrație și febră, este orientativă pentru diagnosticul de neuropatie reactivă. Concomitent, apar infarcte cutanate.

Reacția în lepra multibacilară este considerată un proces mediat imunologic, în care celulele T reactive și complexele imune determină o vasculită mediată de complement care afectează tegumentele, nervii periferici, treimea anterioară a ochiului și testiculele.

Recunoașterea simptomatologiei la timp este importantă, deoarece pacienții pot beneficia de tratament cu corticosteroizi orali și deficitele nervoase se pot ameliora.

Unii autori recomandă asocierea la medicația etiologică a 60 mg prednison, cu reducere progresivă pe parcursul a 5 luni pentru a preveni leziunile neurologice.

Anatomie patologică. În lepra multibacilară, gazda nefiind capabilă să recunoască M. leprae ca organism străin, acesta se înmulțește în număr mare. Nu se știe de ce acesta prezintă predilecție către celulele Schwann, care conțin și sunt destinse de o cantitate mare de bacili. Leziunile nervilor sunt observate în toate cazurile de lepră. Nervii periferici sunt, de altfel,

foarte rezistenți la invazia M. leprae, astfel încât contribuțiile recente la modul de invazie a nervilor sunt de mare interes.

Un glicolipid desemnat ca glicolipidul-1 fenolic (PGL-1), unic pentru M. leprae, se leagă de laminina-2, proteină a membranei bazale extracelulare a celulei Schwann, și de constituentul său membranar α-distroglican asociat. [82]. α-distroglicanul formează o parte din lanțul transmembranar, care se leagă de actina intracelulară și conferă o cale potențială pentru intrarea bacililor. Pe culturi, M. leprae nu invadează celulele Schwann care formează mielina în mod activ. Atașarea PGL-1 de membrana bazală a celulelor Schwann induce demielinizare. Aceasta, la rândul său, inițiază diferențierea într-o formă de celulă Schwann vulnerabilă la invazia M. leprae. Celulele Schwann nemielinizate asociate cu percepție ușoară vegetativă și termoalgică sunt imediat invadate, aceasta corelându-se cu pattern-ul extins al distrugerii nervului intracutanat, care determină pierderea funcției vegetative și a percepției termoalgice.

Lezarea precoce a celulei Schwann nu este dependentă de mecanismele imune, care joacă un rol important în distrucția nervului în această afecțiune.

Celulele perineurale și endoteliale conțin, de asemenea, bacili, dar aceștia au fost observați intraaxonal. Chiar când se lărgesc, secundar prezenței unui mare număr de bacili, edemului și multiplicării celulelor Schwann, nervii continuă să funcționeze. Când bacilii mor și încep să se dezintegreze, realizând antigene, survine neuropatia reactivă, apar vasculita intranervoasă și migrarea celulelor inflamatorii perivascular, care pot fi cel mai important factor în determinarea disfuncției.

Inițial au fost descrise atât leziuni axonale, cât și demielinizări segmentale. În stadiile tardive ale leprei se observă pierderea fibrelor mielinice și fibroză intranervoasă cu depunerea unor cantități mari de colagen. Implicarea celulelor Schwann determinând demielinizare poate fi responsabilă pentru încetinirea vitezei de conducere nervoasă observată la nivelul segmentelor afectate. [Fig. 7]. [81]

În lepra paucibacilară, gazda este aptă să recunoască bacilii ca material străin și să limiteze proliferarea acestora. Deoarece M. leprae sunt mai puțini, răspunsul tisular este mai viguros, apare precoce și afectarea nervilor este mai severă, mai ales în zona limitată la leziunea cutanată și posibil la nervii subiacenți. Reacția tisulară constă în granulom epitelioid atât cu corp străin, cât și cu celule Langhans gigante. [Fig. 8]. [82]. În piele, rețeaua nervoasă intracutanată și nervii subdermici adiacenți sunt distruși de către granulom. Sunt implicați atât nervii senzitivi, cât și vegetativi. Glandele sudoripare și foliculii de păr sunt întotdeauna pierduți. [Fig. 9]. [83]

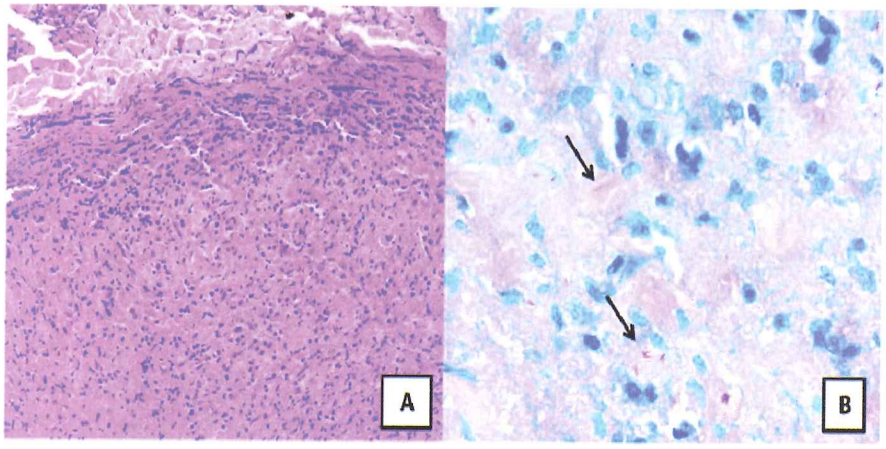


Fig. 7. *A.* Biopsie de nerv la un caz de lepră lepromatoasă, ce relevă infiltrație cu numeroase histiocite spumoase (col. hematoxilină-eozină, MO × 200). *B.* Numeroși bacili Hansen identificați pe piesa biopsică (săgețile) (col. Wade Fite, MO × 1000). [81]

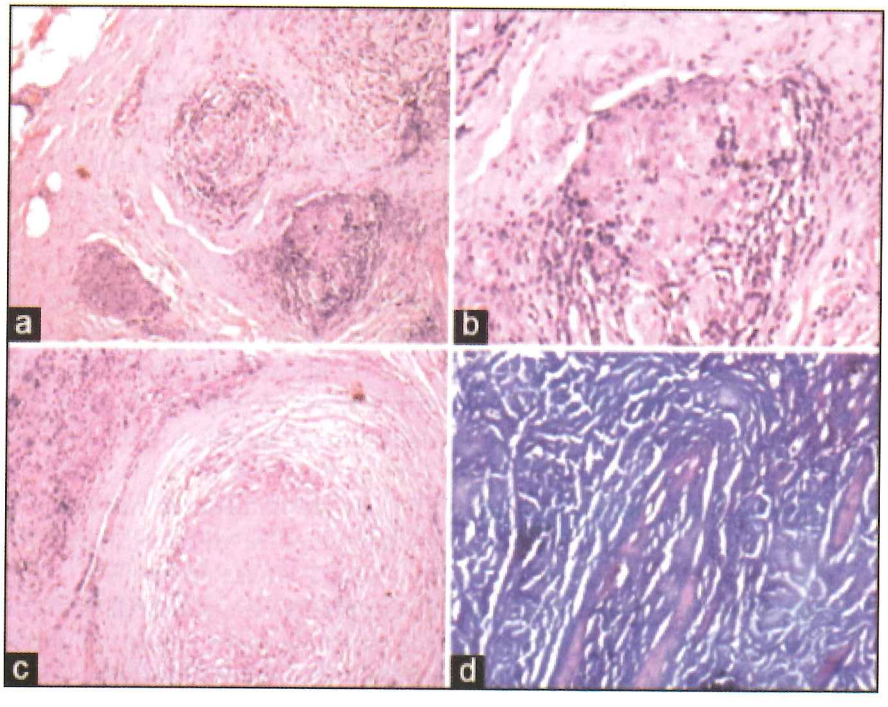


Fig. 8. Caracteristici biopsice ale leprei tuberculoide. *a.* Secțiune transversală a nervului care relevă infiltrate endoneurale și îngroșare perineurală (col. hematoxilină-eozină, MO × 40). *b.* Prezența unui granulom bine format la nivel endoneural (col. hematoxilină-eozină, MO × 40). *c.* Necroză endoneurală (col. hematoxilină-eozină, MO × 40). *d.* Colorație Ziehl-Neelsen (5%), bacilul leprei negativ (MO × 1 000). [82]

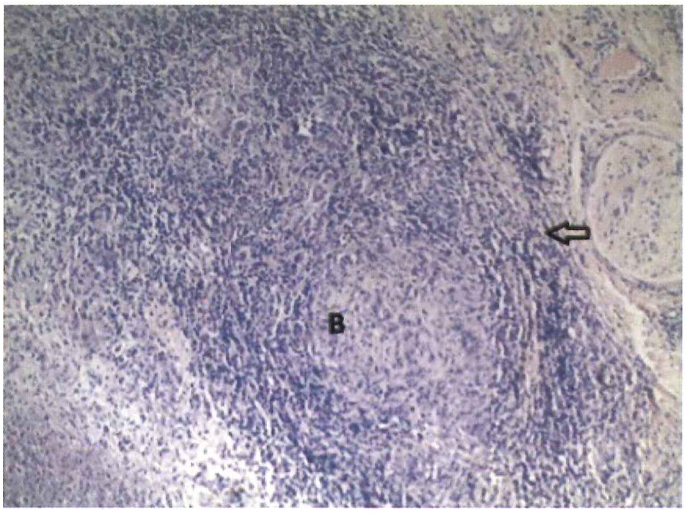


Fig. 9. Aspectul unui infiltrat granulomatos observat la nivelul zonei endoneurale și epifasciculare a fasciculului „B". Celulele infiltrative cuprind celule epitelioide, celule de tipul celulelor gigante Langhans și un număr mare de limfocite. A se nota invazia perineuriumului (săgeata) de către celulele infiltrative (col. Wade Fite, MO × 40). [83]

În lepra intermediară, lezarea nervilor variază depinzând de gradul rezistenței gazdei și prezintă trăsături ale bolii paucimultibacilare. Unele forme de lepră sunt pur nervoase. În aceste forme, leziunile trunchiurilor nervoase apar în absența leziunilor cutanate. Diagnosticul acestor cazuri necesită observarea M. leprae pe biopsia nervului.

Deoarece biopsia nervului este o procedură invazivă putând determina deficit neurologic, citologia prin aspirație pe ac subțire a nervului afectat poate fi o procedură valabilă și mai puțin invazivă pentru diagnosticul formei pur neuropate. Frotiurile de la cazurile suspectate relevă infiltrarea fibrelor nervoase cu celule inflamatorii cronice la toate cazurile, prezența granuloamelor celulare epitelioide la unele cazuri și bacili acido-rezistenți la altele.

Studii electroneurofiziologice. Studiile de conducere nervoasă motorie și senzitivă au relevat reducerea vitezelor la nivelul segmentelor nervoase afectate și ameliorarea acestora odată cu tratamentul.

Diagnostic. Singurul factor important în diagnosticul leziunilor nervoase din lepră este suspicionarea acesteia prin leziunile cutanate anestezice, pierderea sensibilității care prezintă un pattern legat de temperatură, apariția neuropatiei dureroase, plăgi postcombustionale nedureroase, răni de altă natură și ulcerații la zonele de presiune ale mâinilor și picioarelor.

Diagnosticul tisular depinde de găsirea bacililor pe frotiurile sau biopsiile de piele prelevate din zonele afectate.

Diagnostic diferențial. Lărgirea difuză a trunchiurilor nervoase poate fi observată în neuropatiile ereditare, amiloidoză, neurofibromatoză, sindromul Refsum și unele neuropatii disimune. În lepră, lărgirea nervilor tinde să fie mai mare, mai fermă, mai focalizată. Tratamentul ameliorează aspectul, dar întotdeauna nervii rămân indurați. Segmentele nervilor traumatizați cronic se pot lărgi, dar sunt mult mai circumscrise decât cele din lepră.

În polineuropatiile având drept cauză frecventă diabetul zaharat, consumul alcoolic, ereditatea, toxicele, există tendința de a implica, mai întâi și cel mai sever, nervii lungi, ulterior, pe măsura avansării bolii, și nervii mai scurți. Tulburările de sensibilitate superficială debutează distal, la nivelul membrelor inferioare, și ascensionează în mod simetric. La cazurile severe sunt afectați și nervii toracali și, mai rar, se produce pierderea sensibilității superficiale la nivelul feței și scalpului. Polineuropatiile motorii evoluează similar, având o progresie distală spre proximală.

În polineuropatii, reflexele osteotendinoase sunt abolite, în timp ce în lepră sunt prezente.

Slăbiciunea musculară în lepră este observată la nivelul zonelor de inervație a nervului afectat; mușchii intrinseci ai mâinii inervați de nervul cubital sunt afectați înainte de cei inervați de nervul median, mușchii inervați de nervul peroneal sunt afectați înainte de cei inervați de nervul tibial etc.

Poliradiculopatiile sunt ușor de deosebit. Reflexele osteotendinoase sunt abolite precoce, sunt afectați atât mușchii proximali, cât și cei distali și, uneori, apar tulburări de sensibilitate ușoare, de tipul sensibilității vibratorii și mioartrokinetice, care sunt prezervate în lepră.

Mononeuropatia și mononeuropatia multiplex: în lepră, mononeuropatia multiplex se produce într-un mod stereotip, iar afectarea nervilor survine în locuri predictibile.

Locurile de compresiune cronică la nivelul membrelor sunt similare cu cele din lepră, nervii traumatizați se lărgesc. Cercetarea unei zone de pierdere a sensibilității intracutanate este cheia.

Perinevrita senzitivă implică nervii senzitivi, producând durere, lărgire ușoară și pierdere parțială a sensibilității. Nu există leziuni cutanate. Perinevrita senzitivă poate fi migrantă și să reapară la nivelul aceluiași nerv sau în altă parte. Biopsia relevă inflamație specific fasciculară.

O formă particulară de pierdere a sensibilității poate surveni la nivelul posterior al toracelui în notalgia parestesica. Aceasta survine când ramura senzitivă primară posterioară a nervilor spinali, de obicei la nivel toracal, este comprimată de straturile fasciale. Aceasta se manifestă prin prurit și, ocazional, pierdere a sensibilității circumscrisă, de obicei parțială. Nu există leziuni cutanate.

Tratament. Acesta este descris la capitolul „Lepra".

Evoluție și prognostic. Leziunile nervoase periferice sunt invalidante, iar prognosticul funcțional este limitat.

NEUROPATII INFECȚIOASE PARAZITARE

Tripanosoma cruzi

Determină boala Chagas transmisă de insecte hematofage umane.

Tablou clinic. Infecția cronică este asociată cu *degenerarea ganglionilor sistemului nervos vegetativ,* determinând megacolon, megaesofag și anomalii cardiace, toate putând să se dezvolte după 10-30 de ani de la infecția inițială. [85]

În plus, se poate asocia *neuropatie periferică senzitivă.*

Patogenie. Mecanismele prin care Tripanosoma cruzi determină afectarea sistemului nervos vegetativ sunt încă dezbătute, deși unele studii au sugerat legarea autoanticorpilor de receptorul acetilcolinic nicotinic, iar alții au sugerat un efect direct al parazitemiei. [85-86]

Tratament. În cursul fazei acute a bolii Chagas, administrarea de benznidazol și nifurtimox poate fi utilă. Medicamentele sunt disponibile în țările cele mai afectate de această afecțiune. Ajunsă în faza cronică, boala Chagas nu va beneficia de tratament. Medicamentele pot ajuta la încetinirea progresiei bolii și a complicațiilor sale cele mai severe.

Evoluție și prognostic. În faza cronică afecțiunea evoluează ingravescent, prognosticul este rezervat.

Cazuri clinice

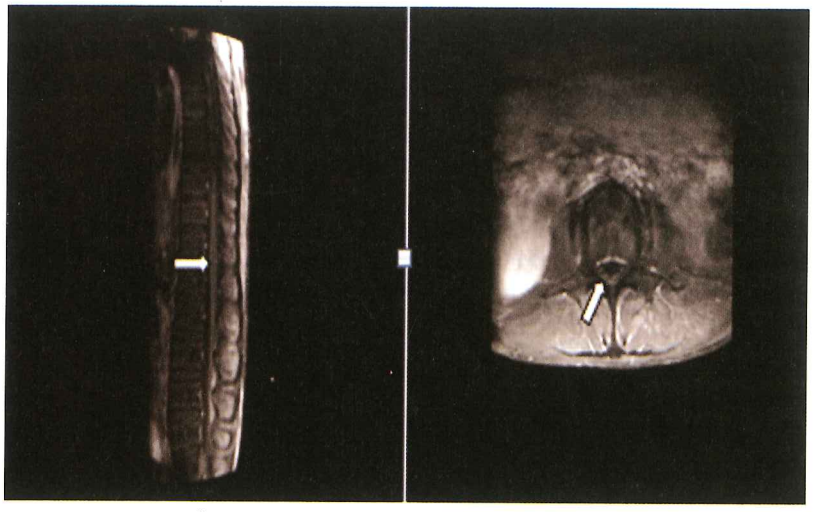
CAZ 1: Pacientă de 33 de ani se prezintă la Clinica de Neurologie pentru tulburări de sensibilitate la nivelul regiunii anogenitale, dureri la nivelul regiunii fesiere, scăderea forței musculare la nivelul membrelor inferioare și retenție acută de urină.

Examenul clinic general a fost normal (absența febrei, a rashului).

Examenul neurologic a relevat reducerea forței musculare la nivelul membrelor inferioare (3/5 MRC), reflex achilean abolit bilateral, anestezie superficială la nivelul membrelor inferioare și a dermatoamelor S3-S5, prezența globului vezical.

Examenul LCR a evidențiat numărul elementelor 170/mm^3, limfocite 88%, albuminorahie 716 mg/dl, glicorahie 92 mg/dl.

Examenul RMN cu substanță de contrast al regiunii lombosacrate a relevat priză de contrast la nivelul sacului dural [Fig. 10A] și priză de contrast la nivelul rădăcinilor spinale ale cozii de cal. [Fig. 10B]



A B

Fig. 10. RMN a regiunii lombosacrate post-administrare de Gadolinium. *A.* Imagine sagitală care relevă priză de contrast la nivelul sacului dural (săgeata). *B.* Imagine axială care evidențiază la nivelul L3-L4 rădăcina nervoasă cu priză de contrast (săgeata) (sindrom Elsberg).

Examenele biologice uzuale au fost normale.

Nivelul seric al angiotensin convertazei (ACE) a fost normal.

Investigațiile serologice pentru vasculite, colagenoze și sindrom Sjögren (proteina C reactivă, ANA, ADNds, APL, ANCA, SS-A, Scl-70) au fost negative.

Determinarea PCR HSV2 din LCR a fost pozitivă.

S-a stabilit diagnosticul: Mieloradiculită lombosacrată bilaterală (sindrom Elsberg) determinată de infecția cu HSV2.

S-a instituit tratament cu acyclovir timp de 7 zile și gabaran pentru durerea neuropată.

Evoluția a fost satisfăcătoare, simptomatologia remițându-se după 4 săptămâni.

Discuții. Tabloul clinico-biologic prezentat trebuie deosebit de:

1. Mielita secundară bolilor autoimune (lupus eritematos sistemic, sindrom Sjögren, boală Behçet, scleroză sistemică, sarcoidoză).

2. Limfom, neoplasm medular, boli vasculare (fistulă arteriovenoasă durală).

3. Sindrom Guillain-Barré, polineuropatie demielinizantă inflamatorie acută, scleroză multiplă, neurooptic omielită acută sau sindrom clinic izolat.

Pacienta fiind tânără, s-a ținut cont de riscul infecției genitale cu HSV2.

CAZ 2: Pacient de sex masculin, 47 de ani, este transferat în Clinica de Neurologie din Clinica de Dermatovenerologie.

Internat în Clinica de Dermatovenerologie pentru o perioadă de 12 zile cu diagnosticul: Herpes zoster L5 stâng. Sub tratament cu acyclovir și simptomatice, simptomatologia s-a ameliorat evident.

În dimineața zilei externării, în timp ce se rădea, pacientul nu a mai simțit lama de ras pe hemifața dreaptă și acuza dureri la nivelul hemifeței.

Pacientul era fumător (30 de pachete de țigări/lună).

Ca antecedente personale patologice menționăm ulcerul duodenal, pentru care respecta regimul alimentar și pentru care a urmat tratament în perioadele de reactivare.

La internarea în Clinica de Neurologie, examenul clinic general a relevat prezența unei zone pigmentare la nivelul dermatomului L5 stâng.

Examenul neurologic a evidențiat anestezie termoalgică și tactilă la nivelul hemifeței drepte și hipoestezie termoalgică la nivelul dermatomului L5 stâng.

A doua zi de la data transferului, pacientul acuză senzație de „nisip în ochiul drept" și prezintă o erupție veziculoasă la nivelul hemifeței drepte, sugestivă pentru herpes zoster trigeminal.

S-a reînceput tratmentul cu acyclovir și simptomatice.

Examenul oftalmologic a stabilit diagnosticul de herpes zoster oftalmic. Se recomandă pansament ocluziv și continuarea tratamentului antiviral. Evoluția neurologică a fost staționară.

La 8 zile de la internare, pacientul prezintă vărsături „în jet" cu caracter repetat, epigastralgii. S-au administrat inhibitori ai pompei de protoni. Endoscopia digestivă a relevat ulcer duodenal cronic, fără semne de reactivare.

Examinarea fundului de ochi a relevat stază papilară bilaterală.

Examenul CT cerebral cu contrast a evidențiat multiple formațiuni înlocuitoare de spațiu la nivelul emisferelor cerebrale, cu priză de contrast circulară și edem digitiform, determinând efect de masă. [Fig. 11]

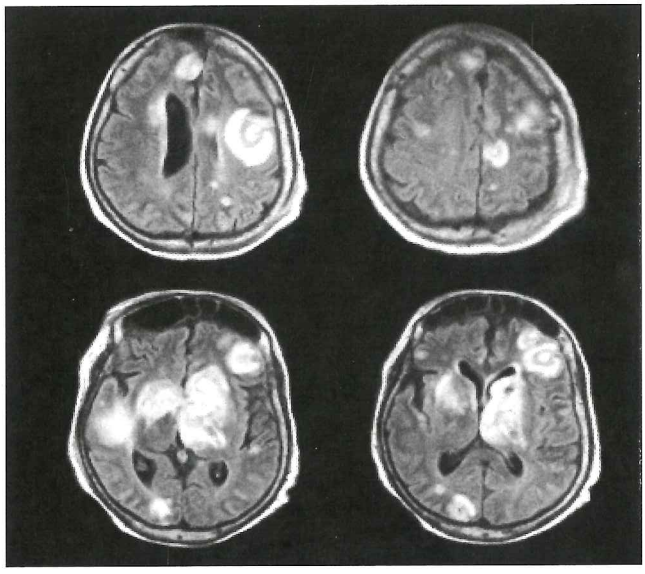


Fig. 11. CT cerebrală cu administrarea substanței de contrast. Multiple formațiuni înlocuitoare de spațiu la nivel supratentorial, cu priză de contrast circulară, edem digitiform perilezional și efect de masă.

Screening-ul imagistic și prin determinarea markerilor tumorali pentru neoplasm pulmonar, de colon, rinichi, glandă tiroidă, prostată, sân, melanom a fost negativ.

S-a instituit tratament corticoid injectabil sub protecție gastrică timp de 10 zile, urmat de ameliorarea frecvenței vărsăturilor.

După o lună de la apariția vărsăturilor, pacientul prezintă agravarea stării neurologice prin deficit motor al membrelor stângi (4/5 MRC) și elemente confuzionale.

S-a repetat examenul bronhoscopic și s-a efectuat aspirație bronșică; examenul citologic a relevat prezența unor celule atipice. [Fig. 12]

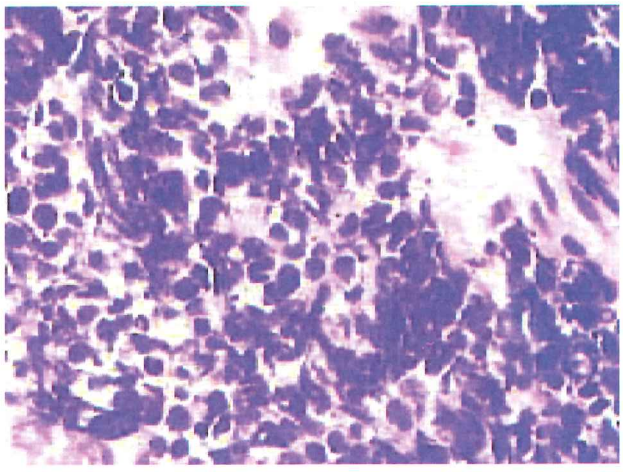


Fig. 12. Aspirat bronșic. Celule mici cu nuclei aglutinați, cantitate minimă de citoplasmă și cromatină granulară, sugestive pentru neoplasm pulmonar cu celule mici (col. Field, MO × 100).

Evoluția neurologică a fost continuu ingravescentă, prin starea de comă.

Pacientul este externat la solicitarea familiei. Decedează la domiciliu după 9 zile.

Discuții. Pacientul a manifestat erupție zosteriană inițial la nivelul dermatomului L5 stâng, ulterior aceasta a recidivat după 12 zile la nivelul teritoriului trigeminal drept.

Bolnavul a prezentat după câteva zile vărsături repetate cu caracter exploziv. Considerându-se reactivare a ulcerului duodenal în context sezonier (primăvara), s-a instituit terapie de protecție gastrică, dar fără efect. Examenul endoscopic digestiv nerelevând însă semne de reactivare a ulcerului duodenal, s-a considerat ca fiind cauză a vărsăturilor un sindrom de hipertensiune intracraniană, sugerat și de staza papilară bilaterală evidențiată la fundul de ochi.

Evidențierea prin examenul CT cerebral cu substanță de contrast a metastazelor multiple a impus investigarea neoplasmului primar. Dintre neoplasmele primare care determină cel mai frecvent metastaze cerebrale sunt neoplasmul pulmonar, de colon, rinichi, glandă tiroidă, prostată, sân, melanomul.

Unele dintre metastazele cerebrale survin după mulți ani de la depistarea neoplasmului primar, iar alte tumori sunt descoperite deja în stadiul metastatic, așa cum a fost la cazul nostru. Când survin metastazele, neoplasmul primar poate fi necunoscut. Deși atât imagistica pulmonară, cât și examenul bronhoscopic au fost normale la cazul prezentat, la aspiratul bronșic s-au evidențiat celule maligne.

Prezența herpesului zoster recidivant în această situație a fost considerată ca fenomen paraneoplazic.

CAZ 3: Pacientă de sex feminin, 37 de ani, din Tulcea, este trimisă în Clinica de Neurologie pentru prezența tulburărilor de sensibilitate termoalgică la membrele superioare.

În urmă cu două luni aceasta a prezentat o erupție dermică maculară la nivelul membrelor superioare pentru care s-a prezentat la cabinetul de dermatovenerologie din ambulatorul de specialitate. S-a stabilit diagnosticul de: Alergodermie, și s-a recomandat tratament simptomatic. Patologia cutanată nu s-a remis. Se prezintă din nou peste două săptămâni la medicul dermatolog, care îi înlocuiește medicamentul antihistaminic.

Ulterior, aflându-se cu o prietenă într-un magazin, se spijină de un godin încins și este atenționată de aceasta că s-a produs o plagă prin combustie (flictenă) la nivelul mâinii și antebrațului stâng, pacienta neremarcând acest fapt.

A doua zi revine la cabinetul de Dermatologie, de unde este trimisă pentru consult la medicul neurolog. Inițial s-a emis ipoteza polineuropatiei senzitive, dar tabloul clinic era nespecific pentru aceasta. Orientându-se ulterior către diagnosticul de siringomielie, acesta trimite pacienta pentru investigații suplimentare într-o Clinică de Neurologie din București.

La internarea în Clinica de Neurologie examenul clinic general a relevat erupția dermică maculară la nivelul membrelor superioare.

Examenul neurologic a evidențiat anestezie termoalgică la nivelul regiunii suprafeței de extensie a membrului superior stâng.

RMN medulară a fost normală.

Exsudatul nazal efectuat pentru identificarea Mycobacterium leprae a fost negativ.

Biopsia efectuată dintr-una din leziunile dermice a relevat prezența a numeroși Mycobacterium Leprae la nivelul nervilor cutanați. [Fig. 13]

S-a stabilit diagnosticul: Lepră lepromatoasă cu complicații neuropatice.

S-a instituit tratament cu dapsonă, urmat de remisiunea leziunilor dermice și ameliorarea tulburărilor de sensibilitate.

Discuții. Cazul prezentat ridică probleme deosebite de diagnostic.

În primul rând, leziunile dermice au fost confundate cu cele de tip alergodermic, neluându-se în considerație alte cauze. În al doilea rând, distribuția superficială a tulburărilor de sensibilitate este atipică pentru polineuropatia senzitivă, în care distribuția acestora este cu caracter distal și simetrică.

Aspectul normal al RMN a exclus siringomielia.

Nici efectuarea exsudatului nazal cu căutarea Mycobacterium leprae nu a adus informații asupra etiologiei neuropatiei.

Examenul biopsic cutanat la nivelul uneia din leziunile dermice a fost definitoriu, identificând Mycobacterium leprae.

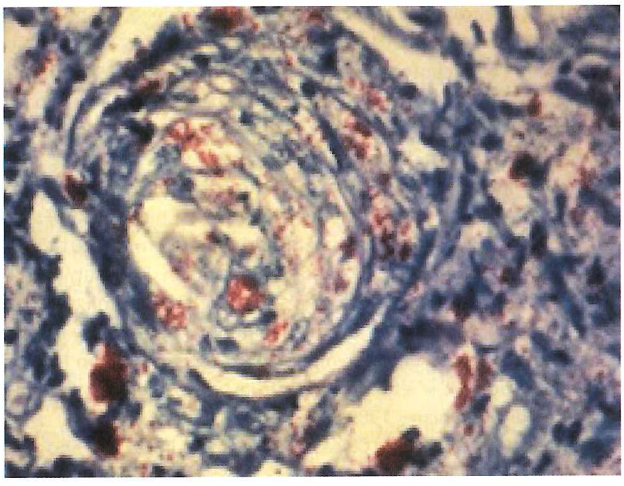


Fig. 13. Biopsie cutanată. Nerv cutanat la nivelul căruia se observă numeroși Mycobacterium leprae (evidențiați în roșu) (col. Ziehl Neelsen, MO × 200).

În arealul geografic românesc nu se mai întâlnesc cazuri de lepră, aceasta fiind eradicată.

De menționat că, deși din Tulcea, pacienta nu a vizitat niciodată pacienții cu lepră din Tichilești (comună învecinată unde există o comunitate de leproși). Calea de infectare cu Mycobacterium leprae a fost manevrarea unor obiecte obținute de soțul pacientei (care era navigator) de la indigeni africani, de pe piața „neagră".

BIBLIOGRAFIE

1. Brizzi K.T., Lyons J.L., Peripheral nervous system manifestation of infectious diseses. Neurohospitalist 2014;4:230-240.
2. Sindic C.J.M., Infectious neuropathies. Curr Opin Neurol 2013;26:510-515.
3. Ferrari S., Mariotto S., Cavallaro T., Fabrizi G., Monaco S., Infectious neuropathies. In Angelini C. (ed.), Acquired neuromuscular disorders. Springer, 2016, p. 226-274.
4. Tagliatti M., Grinell J., Godbold J., Simpson D.M., Peripheral nerve function in HIV infection: Clinical, electrophysiologic and laboratory findings. Arch Neurol 1999;56:84-89.
5. Harrison T.B., Polyneuropathies associated with infectious disease. In Leis A.A., Halperin J.J., Harrison T.B., Quan D. (eds.), Peripheral nervous system complications of infectious diseases, AANEM 59th Annual Meeting Orlando, Florida, 2012, p. 21-29.
6. Power C., Boissé L., Rourke S., et al, NeuroAIDS: an evolving epidemic. Can J Neurol Sci 2009;36:285-205.
7. Herrmann D.N., Schiffito G., HIV-associated neuropathy and myelopathy. In Roos K.L. (ed.), Principles of Neurologic Infectious Diseases. McGraw-Hill Medical Publishing Division New York, Chicago, San Francisco, Lisbon, London, Madrid, Mexico City, Milan, New Dehli, San Juan, Seoul, Singapore, Sydney, Toronto, 2005, p. 101-110.
8. Estanislao L., Hart P., Simpson D., HIV neuropathy and selected infectious neuropathies. Continuum 2003;9:118-145.

9. Kranick S.M., Nath A., Neurologic complications in HIV-1 infection and its treatments in the era of antiretroviral therapy. Continuum 2012;18:1319-1337.
10. https://www.medscape.com/content/2002/00/44/51/445189/445189_fig.html.
11. Ropper A.H., Samuels M.A., Klein J.P., Diseases of the peripheral nerves. In Adams and Victor's Principles of Neurology, 10th ed. McGraw-Hill Education, New York, Chicago, San Francisco, Athens, London, Madrid, Mexico City, Milan, New Dehli, Singapore, Sydney, Toronto, 2014, p. 1310-1390.
12. Ropper A.H., Samuels M.A., Klein J.P., Diseases of the cranial nerves. In Adams and Victor's Principles of Neurology, 10th ed. McGraw-Hill Education, New York, Chicago, San Francisco, Athens, London, Madrid, Mexico City, Milan, New Dehli, Singapore, Sydney, Toronto, 2014, p. 1391-1406.
13. Gluck T., Degenhardt E., Scholmerich J., Lang B., Grossmann J., Straub R.H., Autonomic neuropathy in patients with HIV: course, impact of disease stage, and medication. Clin Auton Res 2000;10:17-22.
14. Moulignier A., Authier F.J., Baudrimont M., et al, Peripheral neuropathy in human immunodeficiency virus-infected patients with the diffuse lymphocytosis syndrome. Ann Neurol 1997;41:438-445.
15. Leger J.M., Bouche P., Bolgert F., et al, The spectrum of polyneuropathies in patients infected with HIV. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1989;52:1369-1374.
16. Ropper A.H., Samuels M.A., Klein J.P., Diseases of muscles. In Adams and Victor's Principles of Neurology, 10th ed. McGraw-Hill Education, New York, Chicago, San Francisco, Athens, London, Madrid, Mexico City, Milan, New Dehli, Singapore, Sydney, Toronto, 2014, p. 1407-1471.
17. Keswani S.C., Polley M., Pardo C.A., et al, Schwann cell chemokine receptors mediate HIV-1 gp 120 toxicity to sensory neurons. Ann Neurol 2003;54:287-296.
18. Centner C.M., Baterman C.J., Heckmann J.M., Manifestations of HIV infection in the peripheral nervous system. Lancet Neurol 2013;12:295-309.
19. Polydefkis M., Yiannoutsos C., Cohen B., et al, Reduced intraepidermal nerve fiber density in HIV-associated sensory neuropathy. Neurology 2002;58:115-119.
20. Pardo C.A., McArthur J.C., Griffin J.W., HIV neuropathy: Insights in the pathology of HIV peripheral nerve disease. Journal of the Peripheral Nervous System (JPNS) 2001;6:21-2.
21. Griffin J.M., McArthur J.C., Polydefkis M., Assessment of cutaneous innervation by skin biopsies. Curr Opin Neurol 2001;14:655-659.
22. Cherry C.I., Affandi J.S., Brew B.J., et al, Hepatitis C seropositivity is not a risk factor for sensory neuropathy among patients with HIV. Neurology 2010;74:1538-1542.
23. Jansen R.S., Cornblath D.R., Epstein L.G., et al, Human immunodeficiency virus (HIV) infection and the nervous system: Report from the American Academy of Neurology AIDS Task Force. Neurology 1989;39:19.
24. Fuller G.N., Jacobs J.M., Guiloff R.J., Nature and incidence of peripheral nerve syndrome in HIV infection. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1993;56:372-381.
25. Evans S.R., Ellis R.J., Chen H., et al, Peripheral neuropathy in HIV: prevalence and risk factors. AIDS 2011;25:919-928.
26. Nascimento O., Marques W., Human T-cell leukemia virus (HTLV)-associated neuropathia. Handb Clin Neurol 2013;115:531-541.
27. Gabbai A.A., Wilwy C.A., Oliveira A.S., et al, Skeletal muscle involvement in tropical spastic paraparesis/HTLV-1-associated myelopathy. Muscle Nerve 1994;17:923-930.
28. Bhigjee A.I., Bill P.L., Wiley C.A., et al, Peripheral nerve lesions in HTLV-1 associated myelopathy (HAM/TSP). Muscle Nerve 1993;16:21-26.
29. https://www.healthrising.org/blog/2014/02/19/herpes-simplex-devil-details-fibromyalgia-chronic-fatigue-syndrome-inquiry/
30. Umeha T., Oka H., Mochio S., Pearls & Oysters trigeminal neuropathy associated with herpes labialis. Neurology 2012;79:e173-e175.
31. Yee R.D., Ophtalmic disorders in neurologic infectious diseases. In Roos K.L. (ed.), Principles of Neurologic Infectious Diseases. McGraw-Hill Medical Publishing Division New York, Chicago, San Francisco, Lisbon, London, Madrid, Mexico City, Milan, New Dehli, San Juan, Seoul, Singapore, Sydney, Toronto, 2005, p. 409-443.

32. Eberhardt O., Kuker W., Dichgans J., Weller M., HSV-2 sacral radiculitis (Elsberg syndrome). Neurology 2004;63:758-759.
33. Berger J.R., Houff S., Neurologic complications of Herpes Simplex Virus type 2 infection. Arch Neurol 2008;65:596-600.
34. Ellie E., Rozenberg F., Dousset V., Beylot-Barry M., Herpes simplex virus type 2 ascending myeloradiculitis: MRI findings and rapid diagnosis by the polymerase chain method. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994;57:869-870.
35. Nagel M.A., Gilden D., The challenging patient with varicella-zoster virus disease. Neurol Clin Practice 2013;3:109-117.
36. Nogueira R.G., Seeley W.W., Ramsay-Hunt syndrome associated spinal trigeminal nucleus and tract involvement on MRI. Neurology 2003;61:1306-1307.
37. Grégoire S.M., van Pesch V., Goffette S., et al, Polymerase chain reaction analysis and oligoclonal antibody in the cerebrospinal fluid from 34 patients with varicella-zoster virus infection of the nervous system. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006;77:938-942.
38. Wolf J., Naagel M.A., Mahalingam R., et al, Chronic active varicella-zoster virus infection. Neurology 2012;79:828-829.
39. Dworkin R.H., Johnson R.W., Breuer J., et al, Recommendations for the management of herpes zoster. CID 2007;44(Suppl 1-26).
40. Colugnati F.A.B., Staras S.A.S., Dollard S.C., Cannon M.J., Incidence of cytomegalovirus infection among the general population and pregnant women in the United States. BMC Infect Dis 2007:71.
41. Steiner I., Herpes virus infection of the peripheral nervous system. Peripheral Nerve Disorders 2013;115:543-548.
42. So Y.T., Olney R.K., Acute lumbosacral polyradiculopathy in acquired immunodeficiency syndrome: experience in 23 patients. AnnNeurol 1994;35:53-58.
43. Ropper A.H., Samuels M.A., Klein J.P., Viral infections of the nervous system, chronic meningitis, and prion diseases. In Adams and Victor's Principles of Neurology, 10th ed. McGraw Hill Education, New York, Chicago, San Francisco, Athens, London, Madrid, Mexico City, Milan, New Dehli, Singapore, Sydney, Toronto, 2014, p. 743-777.
44. Behar R., Wiley C., McCutchcan J., Cytomegalovirus polyradiculoneuropathy in acquired immunodeficiency syndrome. Neurology 1987;37:557-561.
45. Roullet E., Assuerus V., Gozlan J., et al, Cytomegalovirus multifocal neuropathy in AIDS analysis of 15 consecutive cases. Neurology 1994;44:2274-2174.
46. Ropper A.H., Samuels M.A., Klein J.P., Developmental diseases of the nervous system. In Adams and Victor's Principles of Neurology, 10th ed. McGraw-Hill Education, New York, Chicago, San Francisco, Athens, London, Madrid, Mexico City, Milan, New Dehli, Singapore, Sydney, Toronto, 2014, p. 1003-1059
47. Majid A., Galetta S., Sweeney C., et al, Epstein-Barr virus myeloradiculits and encephalomyeloradiculitis. Brain 2002;125:(pt 1):1159-165.
48. Petersen L.R., West Nile virus: review of the literature. JAMA 2013;310:308-315.
49. Lindsey N.P., Staples J.E., Lehman J.A., Fischer M., Surveillance for human West Nile virus disease-United States 1999-2008. MMWR Surveill Summ 2010;59:1-17.
50. Leis A.A., Neuromuscular manifestations of West Nile virus and Polio virus infection. In Leis A.A., Halperin J.J., Harrison T.B., Quan D. (eds.), Peripheral nervous system complications of infectious diseases. AANEM 59th Annual Meeting Orlando, Florida, 2012, p. 7-13.
51. Ropper A.H., Samuels M.A., Klein J.P., Diseases of the spinal cord. In Adams and Victor's Principles of Neurology, 10th ed. McGraw-Hill Education, New York, Chicago, San Francisco, Athens, London, Madrid, Mexico City, Milan, New Dehli, Singapore, Sydney, Toronto, 2014, p. 1237-1287.
52. Burton J.M., Kern R.Z., Halliday W., et al, Neurological manifestations of West Nile virus infection. Can J Neurol Sci 2003;31:185-193.

53. Leis A.A., Stokic D.S., Neuromuscular manifestations of West Nile virus infection. Front Neurol 2912;3:37.
54. Leis A.A., Stokic D., Polk J.L., Dostrow V., et al, Acute flaccid paralysis syndrome associated with West Nile virus infection, Mississippi and Louisiana, 2002. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR), Centers for Disease Control 2002;51:825-828.
55. Cacoub P., Saadoun D., Bourliere M., et al, Hepatitis B virus genotypes and extrahepatic manifestations. J Hepatology 2005;43:764-770.
56. Apartis E., Leger J.M., Gugenheim M., et al, Peripheral neuropathy associated with essential mixed cryoglobulinemia: a role for hepatitis C virus infection? J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996;60:661-666.
57. Nemni R., Sanvito L., Quattrini A., et al, Peripheral neuropathy in hepatitis C virus infection with and without cryoglobulinemia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003;74:1267-1271.
58. de Freitas M.R.G., Infectious neuropathy. Curr Opin Neurol 2007;20:548-552.
59. Chin R.L., Sander H.W., Brannagan T.H., et al, Demyelinating neuropathy in patients with hepatitis C virus infection. J Clin Neuromusc Dis 2010;11:209-212.
60. Yoon M.S., Obermann M., Dockweiler C., et al, Sensory neuropathy in patients with cryoglobulin negative hepatitis-C infection. J Neurol 2011;258:80-88.
61. Halperin J.J., Lyme disease. In Roos K.L. (ed.), Principles of Neurologic Infectious Diseases. McGraw-Hill Medical Publishing Division New York, Chicago, San Francisco, Lisbon, London, Madrid, Mexico City, Milan, New Dehli, San Juan, Seoul, Singapore, Sydney, Toronto, 2005, p. 233-240.
62. Garcia-Monco J.C., Benach J.L., Lyme neuroborreliosis. Ann Neurol 1995;37:691-702.
63. Halperin J.J., Peripheral nervous system complications of neuroborreliosis. In Leis A.A., Halperin J.J., Harrison T.B., Quan D. (eds.), Peripheral nervous system complications of infectious diseases. AANEM 59th Annual Meeting Orlando, Florida, 2012, p. 15-20.
64. Halperin J.J., Lyme disease: A multisystem infection that affects the nervous system. Continuum 2012;18:1338-1350.
65. Ropper A.H., Samuels M.A., Klein J.P., Infections of the nervous system (bacterial, fungal, spirochetal, parasitic and sarcoidosis). In Adams and Victor's Principles of Neurology, 10th ed. McGraw-Hill Education, New York, Chicago, San Francisco, Athens, London, Madrid, Mexico City, Milan, New Dehli, Singapore, Sydney, Toronto, 2014, p. 697-742.
66. Monteyne Ph., Dupuis M.J.M., Sindic C.J.M., Neuralgic shoulder amyotrophia associated with Borrelia burgdorferi infection. Rev Neurol 1994;150:75-77.
67. Muley S.A., Parry G.J., Antibiotic responsive demyelinating neuropathy related to Lyme disease. Neurology 2009;72:1786-1787.
68. Ljostad U, Mygland A., Chronic Lyme: diagnosis and therapeutic challenges. Acta Neurol Scand 2013;196:38-47.
69. Schoenen J., Sianard-Gainko J., Carpentier M., Reznik M., Myositis during Borrelia burgdorferi infection (Lyme disease). J Neurol Neurosurg Psychiatry 1989;52:1002-1005.
70. Hadfield T.L., McEvoy P., Polotsky Y., Tzinserling V.A., Yakovlev A.A., The pathology of diphteria. J Infect Dis 2000;181:(Suppl. 1):S116-S120.
71. Ropper A.H., Samuels M.A., Klein J.P., Disorders of the nervous system caused by drugs, toxine and chemical agents. In Adams and Victor's Principles of Neurology, 10th ed. McGraw-Hill Education, New York, Chicago, San Francisco, Athens, London, Madrid, Mexico City, Milan, New Dehli, Singapore, Sydney, Toronto, 2014, p. 697-742.
72. Gul H.C., Erdem H., Bek S., Overview of neurobrucellosis: a pooled analysis of 187 cases. Int J Inf Dis 2009;13:e339-e343.
73. Guven T., Ugurlu K., Ergonul O., et al, Neurobrucellosis: clinical and diagnostic features. Clin Infect Dis 2013;56:1407-1412.
74. Sharma P., Garg R.K., Verma R., Singh M.K., Shukla R., Incidence, predictors and prognostic value of cranial nerve involvement in patients with tuberculous meningitis: a retrospective evaluation. Eur J Int Med 2011;22:289-295.

75. Garcia-Monco J.C., CNS tuberculosis and mycobacteriosis. In Roos K.L. (ed.), Principles of Neurologic Infectious Diseases. McGraw-Hill Medical Publishing Division New York, Chicago, San Francisco, Lisbon, London, Madrid, Mexico City, Milan, New Dehli, San Juan, Seoul, Singapore, Sydney, Toronto, 2005, p. 195-212.
76. Le Page L., Feydy A., Rillardon L., et al, Spinal tuberculosis: a longitudinal study with clinical, laboratory, and imaging outcomes. Semin Arthritis Rheum 2005;36:124-129.
77. Martinez T.S., Figueira M.M.N.R., Costa A.V., et al, Oral mucosa as a source of Mycobacterium leprae infection and transmission, and implication of bacterial DNA detection and the immunological status. Clin Microbiol Infect 2011;17:1653-1658.
78. Sabin T.D., Swift T.H., Leprous neuritis. In Roos K.L. (ed.), Principles of Neurologic Infectious Diseases. McGraw-Hill Medical Publishing Division New York, Chicago, San Francisco, Lisbon, London, Madrid, Mexico City, Milan, New Dehli, San Juan, Seoul, Singapore, Sydney, Toronto, 2005, p. 367-382.
79. Flageul B., Diagnosis and treatment of leprous neuropathy in practice. Rev Neurol 2012;168:960-66.
80. Rambukkana A., Yamada H., Zanazzi G. et al, Role of α-dystroglican as a Schwann cell receptor for Mycobacterium leprae. Science 1998; 282: 2076-2079.
81. https://www.researchgate.net/figure/A-Photomicrograph-of-nerve-biopsy-in-a-case-of-lepromatous-leprosy-showing-infiltration_fig1_318751401.
82. https://openi.nlm.nih.gov/detailedresult.php?img=PMC4564463_AIAN-18-292-g001&req=4.
83. https://internationaltextbookofleprosy.org/chapter/descriptive-pathology-nerves-leprosy.
84. Antunes S.L.G., Chimelli L., Jardim M.L., et al, Histopathological examination of nerve samples from pure neural leprosy patients: obtaining maximum information to improve diagnostic efficiency. Mem Inst Oswaldo Cruz 2012;107:246-253.
85. Rassi A., Rassi A., Marcondes de Rezende J., American tripanosomiasis (Chagas disease). Infect Dis Clin North Am 2012;26:275-291.
86. Goin J.C., Venera G., Bonino M., Sterin-Borda L., Circulating antibodies against nicotinic acetylcholine receptors in chagasic patients. Clin Exp Immunol 1997;110:219-225.

SINDROMUL GUILLAIN-BARRÉ

Inimioara Mihaela Cojocaru

Definiție. Reprezintă o poliradiculonevrită acută inflamatorie demielinizantă, caracterizată prin afectarea bilaterală a rădăcinilor nervoase rahidiene și a nervilor periferici corespondenți.

Istoric. Georges Charles Guillain și Jean Alexandre Barré descriu în anul 1916 două cazuri de paralizie generală asociată cu modificări ale lichidului cefalorahidian. În anii '60 este confirmată natura imunologică a afecțiunii, iar în anii '80, prezența anticorpilor asociați bolii.

Epidemiologie. Sindromul Guillain-Barré (SGB) reprezintă prima cauză de paralizie flască acută la adulți. Incidența SGB în lume variază

între 1,2-2,3 cazuri noi/100 000 de locuitori/an după unii autori [1], după alții între 0,16-3 cazuri noi/100 000 de locuitori/an. [2]. Boala afectează toate vârstele, cu un vârf mic al frecvenței la adulții tineri și unul mai mare în a cincea spre a opta decadă a vieții. Frecvența este ușor mai crescută la bărbați față de femei (M:F-1,5:1) și la albi comparativ cu negri. [2]

Etiologie. Aproximativ 60% din pacienți au prezentat anterior debutului SGB infecții virale sau bacteriene, în special ale căilor aeriene superioare (44%), ale tractului digestiv (21%) sau febră nespecifică (19%) cu simptome generale asemănătoare „răcelii", care survin cu 1-3 săptămâni înaintea debutului simptomelor la aproximativ o treime din pacienți.

Cauzalitatea etiologică a fost atribuită unei varietăți de agenți infecțioși, care include Cytomegalovirusul, virusurile Epstein-Barr și Herpes simplex, bacterii precum Mycoplasma pneumoniae, Haemophilus influenza și Campylobacter jejuni, acesta din urmă fiind considerat cel mai frecvent agent patogen identificabil în SGB (60% din cazuri). Epidemiile de SGB survenite vara în China, la copii și la adulții tineri, par să fie legate de infecția cu Campylobacter jejuni [3], virusul hepatitic E [4], boala Lyme, infecția HIV, infecția cu HTLV3, sarcoidoza [6], febra Dengue și Zika.

Alte evenimente prezente în antecedente includ vaccinarea, intervențiile chirurgicale frecvente, traumatismele și transplantul renal, sarcina, administrarea unor medicamente, anestezia spinală, dar asocierea cauzală cu acestea este nesigură. SGB a mai fost asociat cu afecțiuni sistemice preexistente, ca boala Hodgkin, lupusul eritematos sistemic și HIV. [3]

Sindromul Guillain-Barré mai este cunoscut sub denumirea de sindromul Guillain-Barré-Landry-Strohl, poliradiculoneuropatia demielinizantă acută inflamatorie (acute inflammatory demyelinating polyneuropathy – AIDP) și neuropatia inflamatorie acută (acute inflammatory neuropathy – AIN). [5,8]

Patogenie. Sindromul Guillain-Barré este o afecțiune mediată imun, fapt susținut de observații clinice și experimentale.

Evidența susținerii teoriei imune a leziunii nervoase periferice în SGB derivă din observațiile neuropatologice, ca infiltrația perivasculară cu mononucleare și limfocite asociată cu demielinizare segmentală și întreruperea tecii de mielină a nervilor periferici și a rădăcinilor, în timp ce axonii sunt relativ prezervați, cu excepția cazurilor severe. Infiltratele inflamatorii sunt mai evidente în jurul rădăcinilor anterioare, al plexurilor și trunchiurilor nervoase proximale, dar și distal, de-a lungul nervilor periferici. Infiltrate inflamatorii similare mai pot fi văzute la nivelul rădăcinilor posterioare și al ganglionilor vegetativi. La unii pacienți există degenerare axonală, pot fi prezente degenerarea celulelor cornului anterior

și ale celulelor ganglionului rădăcinii posterioare, sugerând cromatoliza. În rare cazuri, inflamația perivasculară poate fi observată și la nivel cerebral. La câteva săptămâni de la debutul demielinizării, celulele Schwann încep să prolifereze. După alte câteva săptămâni, după remisiunea inflamației, remielinizarea devine evidentă. Există suficiente dovezi că SGB este o boală inflamatorie sau mediată imun, leziunile anatomopatologice relevând hipersensibilitatea mediată limfocitar ca posibil mecanism; există însă și dovezi sugestive pentru rolul autoanticorpilor circulanți îndreptați împotriva tecii de mielină. [9-11]

Rolul imunității celulare

Diferitele tipuri de SGB prezintă diverse tipuri de atac imun.

Varianta demielinizantă (AIDP, a se vedea în continuare) prezintă leziuni ale tecii de mielină prin limfocitele T și macrofagele infiltrate perivascular și endoneural; acest proces este precedat de activarea complementului [12,13]. Macrofagele pătrund prin membrana bazală a celulelor Schwann sănătoase și vin în contact cu lamelele mielinice externe, determinând distrugerea tecii superficiale de mielină. [12-15]

Permeabilitatea capilară este crescută de către citokinele și chemokinele eliberate de către celulele T activate sau de activarea complementului și, astfel, este facilitată migrarea altor macrofage sau celule T. S-au găsit niveluri serice crescute de IL-2 și de receptori solubili de IL-2, dovadă a procesului activării celulelor T în curs. [7]. Limfocitele de la pacienții cu SGB exercită efecte mielinotoxice când sunt aplicate pe culturile de axoni mielinizați. [12]

Celulele T sunt sensibilizate împotriva mielinei și pot transfera boala în mod pasiv la animalele sănătoase. [12,13,15]. [Fig. 1]

Rolul imunității umorale

Varianta axonală este mediată de anticorpii IgG și complement îndreptați împotriva mielinei care învelește axonul, fără implicarea directă a limfocitelor. [13]

A fost identificată o gamă largă de autoanticorpi anti-nerv, direcționați atât împotriva proteinelor, cât și a glicolipidelor care determină imunopatologia polineuropatiei inflamatorii demielinizante acute, ca în cazul neuropatiei axonale motorii acute sau sindromului Miller Fisher.

Dintre aceștia, mai cunoscuți sunt anticorpii anti-proteine în domenii specializate la nivelul nodului lui Ranvier, incluzând gliomedina, contactina, TAG-1, moesina și neurofascina.

Mai mult, studiile imunocitochimice pe nervii periferici de la pacienții cu SGB au relevat depozite de IgG, IgM și complex de atac membranar, implicând anticorpi IgM fixatori de complement îndreptați împotriva unui glicolipid al nervului periferic care conține epitopi carbohidrați și diverse glicosfingolipide sulfurate sau acide. [13,14]

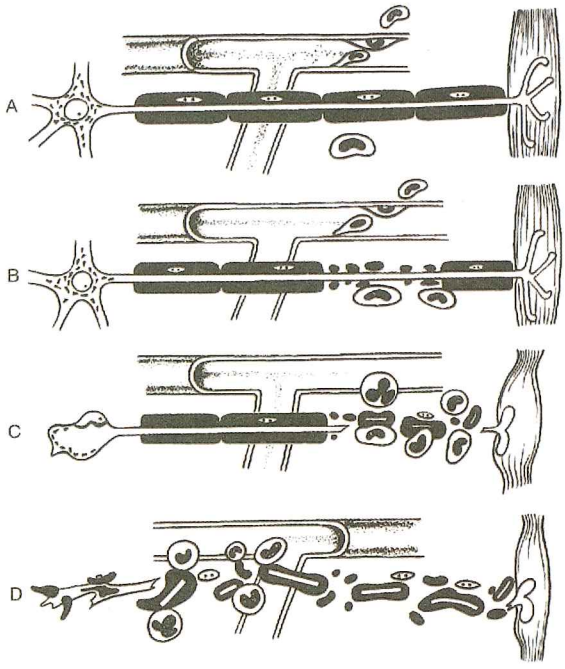


Fig. 1. Schema evenimentelor celulare probabile în sindromul Guillain-Barré. *A.* Limfocitele se atașează de pereții vaselor endoneurale și migrează prin peretele vascular. În acest stadiu nu s-a produs nici o leziune nervoasă. *B.* Mai multe limfocite au migrat în țesutul înconjurător. Primul efect asupra nervului este întreruperea mielinei, axonul fiind prezervat (demielinizare segmentală). Această modificare apare ca fiind mediată de exsudatul mononuclear, dar mecanismul este incert. *C.* Leziunea este mai intensă, leucocitele polimorfonucleare, cât și limfocitele fiind prezente. Există întrerupere axonală asociată leziunilor tecii de mielină; ca rezultat, mușchii se atrofiază și celula nervoasă a nervului prezintă cromatoliză centrală. Dacă leziunea axonală este distală, corpul celulei nervoase va supraviețui, de asemenea sunt posibile regenerarea și recuperarea clinică. Dacă, ca și în *D,* întreruperea axonală a survenit proximal din cauza unei leziuni intense a rădăcinii sau a regiunii proximale a nervului, celula nervoasă a nervului poate muri și va prezenta disoluție. În această situație nu există regenerare, numai posibilitatea reinervării colaterale a mușchiului de la fibrele motorii ce au supraviețuit. [8]

La nivelul nervilor periferici se află o cantitate importantă de gangliozide, care pot determina răspuns imun deoarece conțin reziduuri zaharidice ce prezintă una sau mai multe molecule de acid sialic (ex., gangliozidul GM1, care conține o moleculă de acid sialic, GD1a cu două molecule, GT1 cu trei molecule sau GQ1b cu patru molecule), expuse la nivelul suprafeței extracelulare. [12-14]. Diferiți anticorpi antigangliozidici asociați cu subtipuri specifice de SGB apar ca fiind patogenici. [12]

Imunizarea șoarecilor cu GM1 sau GD1b induce o neuropatie acută cu caracteristici histologice de neuropatie axonală motorie acută (AMAN), în timp ce anticorpii anti-GQ1b sau GD1a pot determina bloc de conducere la nivelul terminațiilor nervilor periferici motori pe un preparat de nerv frenic de șoarece. [12]

La oameni, a fost detectat rolul patogenic al GM1 ca factor trigger, deoarece pacienții cărora li s-au administrat injecții cu gangliozide pentru diverse boli au dezvoltat AMAN cu anticorpi anti-GM1.

În ansamblu, anticorpii IgG care reacționează cu GM1, GD1a, GalNAc-GD1a și GM1b se găsesc la 80% din pacienții cu forme axonale ale SGB (AMAN și neuropatie axonală senzitivo-motorie acută – AMSAN); din contră, în cel mai frecvent subtip de SGB, AIDP, anticorpii antigangliozidici sunt rar observați și țintele antigenice rămân încă neclare. Un gangliozid care se corelează clar cu un sindrom clinic specific este GQ1b, deoarece anticorpii IgG anti-GQ1b sunt asociați specific cu varianta Miller Fisher și sunt detectați la peste 90% din acești pacienți. [12]

Anticorpii IgG anti-GQ1b se găsesc, de asemenea, în oftalmoplegiile postinfecțioase și la pacienții cu SGB cu oftalmoplegie, deoarece GQ1b se află în regiunile paranodale ale nervilor oculomotori și anticorpii anti-GQ1b blochează generarea impulsului la nivelul nodului lui Ranvier, determinând bloc de conducere. Mulți pacienți cu anticorpi anti-GQ1b prezintă, de asemenea, anticorpi anti-GD1a. [12]

Motivul existenței diferitelor sindroame în legătură cu gangliozidele specifice este neclar, dar aceasta poate fi în legătură cu diferențele în ceea ce privește distribuția, accesibilitatea, densitatea și conformația epitopilor gangliozidici în diverse locuri. [12]

Un alt anticorp antigangliozidic, anti-GT1a, a fost identificat în sindromul faringocervicobrahial. [Fig. 2]

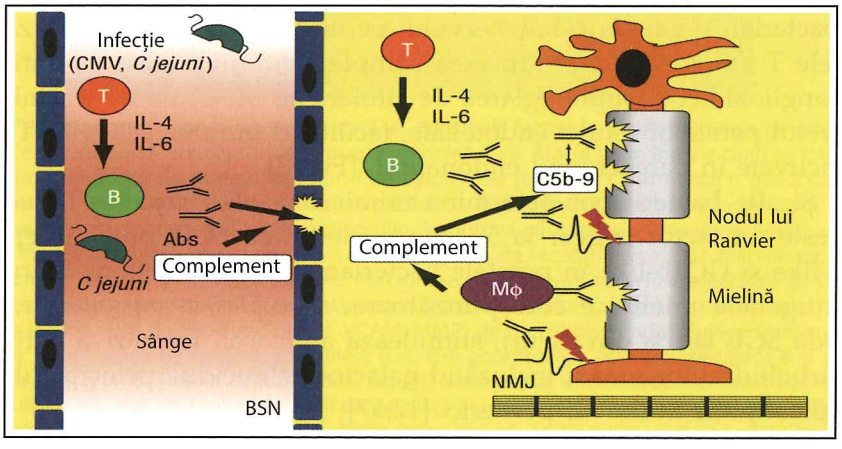


Fig. 2. Răspunsul imun umoral în bolile neuropatice inflamatorii. Autoanticorpii care pătrund prin bariera sânge-nerv (BSN) întreruptă sau produși prin celulele B locale (B) determinând demielinizare prin activarea complementului și citotoxicitatea dependentă de macrofage (MF). Alte efecte patologice includ interferența cu conducerea nervoasă la nivelul nodurilor lui Ranvier sau alterarea transmisiei neuromusculare. Abs, anticorpi (antibodies); C. jejuni, Campylobacter jejuni; IL, interleukină; NMJ, joncțiune neuromusculară (neuromuscular junction); T, celule T. [18]

Factori declanșatori și mimicrimia moleculară

Există studii care confirmă că infecțiile virale sau bacteriene pot întrerupe toleranța imună și să inducă un atac autoimun împotriva mielinei, prin fenomenul de mimicrimie moleculară, în care epitopii glicoconjugați sunt comuni între proteinele bacteriene și cele mielinice. [12]

Infecția cu *Campylobacter jejuni* la unii pacienți cu SGB cu antecedente de diaree determină neuropatie axonală, obiectivată prin elemente electrofiziologice de degenerescență axonală, cu leziuni anatomopatologice sugestive pentru degenerescența axonală a fibrelor senzitive și motorii fără demielinizare, de obicei cu paralizie severă și recuperare slabă, denumită varianta axonală a SGB (AMAN).

Au fost remarcate titruri crescute de anticorpi IgG și IgM anti-C. jejuni la 30% din pacienții cu AMAN și la 20% din pacienții cu sindrom Miller Fisher, iar Campylobacter jejuni a fost izolat precoce din scaun în SGB acut la 44%-88% din pacienți. [12]

Un anume serotip de C. jejuni, serogrupul Penner D:19, este diferit de alte serotipuri care determină enterită, deoarece conține genele enzimei care sintetizează acidul sialic în peretele bacterian mimând gangliozidele GM1, GD1 sau GQ1b.

Bacteriile izolate de la AMAN prezintă lipooligozaharide GM1-like, sau GD1a-like, în timp ce cele de la pacienții cu sindrom Miller Fisher prezintă lipooligozaharide ce mimează GQ1b.

Reactivitatea încrucișată între epitopii lipooligozaharidici din peretele bacterian și gangliozidele nervului periferic determină sensibilizare la celulele T autoreactive, producerea complementului fixator de anticorpi antigangliozidici și suprareglarea de citokine și molecule de trasmigrare la nivelul peretelui celulei endoteliale, facilitând intrarea celulelor T mult mai activate în parenchimul endoneural. [Fig. 3]

Și alte bacterii pot determina mimicrimie. *Haemophilus influenzae,* care este un factor trigger la 5% din pacienții cu SGB, prezintă epitopi GM1-like și GQ1b-like în peretele bacterian și poate reacționa încrucișat cu antigenele mielinice corespunzătoare. *Mycoplasma pneumoniae,* care precedă SGB la 5% din cazuri, stimulează anticorpii împotriva antigenelor carbohidraților umani incluzând galactocerebrocidul, principalul antigen glicolipidic în nervul periferic. [12,17]

Virusul cytomegalic poate induce SGB și a fost asociat cu prezența anticorpilor IgM anti-GM2. [12]

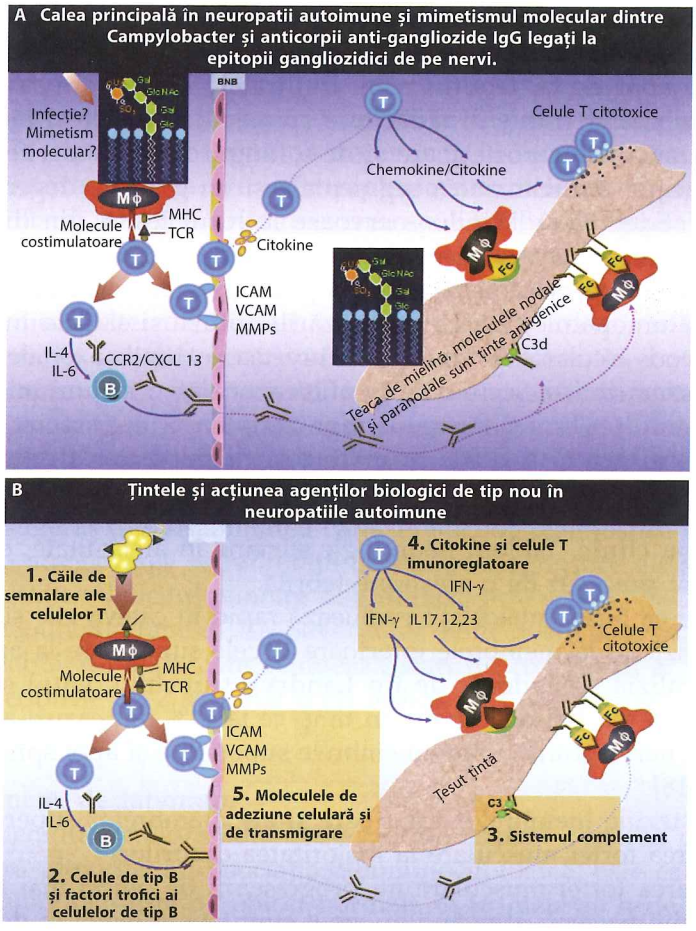


Fig. 3. Fenomenul de mimicrimie moleculară. *A.* Principalii factori în imunopatologia neuropatiilor periferice autoimune și conceptul de mimicrimie moleculară. Atacul imun începe când se întrerupe toleranța imună față de infecții, precum Campylobacter jejuni, și când epitopii glicoconjugați sunt comuni între Campylobacter și mielina periferică, determinând sensibilizarea celulelor T, care reacționează încrucișat și producerea anticorpilor împotriva glicolipidelor mielinice. Acești anticorpi, prin fixarea complementului de nerv sau prin legarea de receptorii Fc de pe macrofage, determină demielinizare și bloc de conducere. Macrofagele acționează ca celule efectoare și, via molecule costimulatoare, determină expansiunea clonală a celulelor T, eliberarea citokinelor, suprareglarea moleculelor de adeziune (ICAM, VCAM, MMP) de pe celulele endoteliale și transmigrarea celulelor T spre teaca de mielină. Citokinele IL-4, IL-6 accentuează activarea celulelor B și producerea de anticorpi. *B.* Țintele acțiunii noilor agenți biologici ca imunoterapii în neuropatiile periferice autoimune. Agenții biologici uzuali de pe piață pentru diverse boli autoimune au ca ținte următoarele: 1) celulele T și căile de semnalizare intracelulară, ca Alemtuzumab îndreptat împotriva moleculei CD52, Daclizumab, un antagonist al receptorului IL-2, și Tofacinib, un inhibitor al kinazei Janus oral, care inhibă diferențierea celulelor T helper 17 (Th17) dependentă de IL-2; 2) celulele B, ca Belimumab (Benlista), împotriva factorului trofic Blys al celulelor B, Rituximab, Ocrelizumab, Ofatumumab (Arzera) și Obinutuzumab (Gaziva), împotriva moleculelor CD20 de pe celulele B, determinând depleția celulelor B periferice; 3) complementul, ca Eculizumab, un anticorp monoclonal anti-C5; 4) celulele T și citokinele cheie, precum Tocilizumab, un antagonist al receptorului IL-6; Brodalumab și Ixekizumab, ambele anticorpi monoclonali anti-IL-17, Ustekinumab, un anticorp monoclonal uman împotriva subunității p40 a IL-12/IL-23; 5) adeziune celulară și migrarea celulelor T, ca Natalizumab și Fingolimod, care reține limfocitele în organele limfoide. [15]

Aspecte anatomopatologice. Observațiile anatomopatologice clasice sunt infiltratele limfocitare perivasculare endoneurale (în special perivenoase) care apar de la debutul bolii. Infiltratele limfocitare sunt diseminate printre nervii cranieni, rădăcinile spinale anterioare și posterioare, ganglionii rădăcinilor posterioare și de-a lungul nervilor periferici. Ulterior, se observă demielinizarea segmentală și un grad de degenerescență wallerianã. Edemul rădăcinilor nervoase la locul ieșirii din dura mater contribuie la leziunile nervoase.

În funcție de mecanismele imunopatologice au fost întâlnite și alte aspecte anatomopatologice. Demielinizările difuze și sărăcia infiltratului limfocitar perivascular este unul dintre acestea, leziunile axonale predominante în forma clinico-electroneurografică axonală cu leziuni mielinice secundare și infiltrat limfocitar redus reprezintă un alt aspect, iar infiltratul inflamator cu leziuni axonale primare mai degrabă decât de demielinizare un al treilea.

Tablou clinic. Tabloul neurologic survine în afebrilitate, chiar dacă acesta a fost precedat de o afecțiune febrilă.

Scăderea forței musculare evoluează rapid în câteva zile și de obicei ascensionează de la membrele inferioare la cele superioare la aprox. 50% cazuri (paralizia ascendentă de tip Landry); trunchiul, gâtul și mușchii cranieni pot fi afectați mai târziu, în timp ce la 14% din cazuri aceasta coboară de la nervii cranieni spre membrele superioare și apoi spre cele inferioare. [11,18]

Disesteziile membrelor inferioare și ale membrelor superioare precedă scăderea forței musculare la majoritatea cazurilor.

Scăderea forței musculare nu progresează de obicei mai mult de o lună, 50% din pacienți atingând apogeul simptomatologiei în două săptămâni, 80% în trei săptămâni și 90% într-o lună. [19]. Aceasta este relativ simetrică.

La 5% din pacienți evoluția este rapid fulminantă, paralizia devine maximă în 1-2 zile și apar tulburările respiratorii.

Examenul clinic relevă reducerea forței musculare simetric, atât la nivelul proximal, cât și distal al membrelor, diminuarea sau abolirea reflexelor osteotendinoase (ROT), tulburări minime de sensibilitate obiective, în special mioartrokinetice și vibratorii, deși uneori parestezиile subiective sunt intense. Durerile declanșate de manevra Lasègue confirmă caracterul radicular al afectării, reprezentând un semn de orientare clinică în cazul diagnosticului topografic dificil.

Afectarea nervilor cranieni poate fi prezentă la 50% din pacienți, cel mai frecvent a nervilor faciali de tip periferic (diplegie facială), și 50% sunt afectați nervii cu rol în deglutiție. [11]

Oftalmopareza este neobișnuită, dar este prezentă în varianta Miller Fisher a bolii.

Anomaliile pupilare sunt rare. Când sunt prezente în contextul oftalmoparezei și al ptozei [11], reflectă afectarea fibrelor parasimpatice și simpatice.

Aproximativ 50% din pacienți prezintă tulburări vegetative. Acestea reprezintă o cauză importantă de deces în SGB sever. Riscul disautonomiei este foarte mare la cei cu tetraplegie, insuficiență respiratorie sau afectare bulbară. Manifestările frecvente sunt tahicardia sinusală sau bradicardia sinusală, hipotensiunea arterială și labilitatea tensională. Ultima este un indicator sensibil al disautonomiei și un factor de risc pentru stopul cardiac. Alte manifestări vegetative sunt: hiperemia facială, absența sudorației sau diaforeză profuză episodică. Retenția acută de urină survine la aprox. 15% din pacienți, foarte aproape de momentul apariției slăbiciunii musculare; constipația este observată frecvent.

Principalele caracteristici clinice ale SGB sunt scăderea forței musculare și areflexia. [Tabelul I]

S-a sugerat ca variabilitatea caracteristicilor diagnostice să fie folosită pentru ameliorarea sensibilității criteriilor diagnostice ale SGB. [20]

Severitatea deficitului motor se apreciază prin scorul MRC – Medical Research Council. [Tabelul II]. Severitatea bolii poate fi testată folosind Scorul dizabilității SGB, care evaluează statusul funcțional al pacienților cu SGB. Scorurile de 2 sau mai mult indică dizabilitate importantă. [21]. [Tabelul III]

Examene de laborator:

a. Lichidul cefalorahidian este normotensiv. Creșterea proteinelor în LCR fără pleiocitoză (disociația albuminocitologică) este caracteristică SGB. Proteinorahia este de obicei normală în primele 48 h de la debutul bolii, dar crește într-o săptămână și atinge maximum în 3-4-6 săptămâni, uneori ajungând la 1800 mg/dl, rămânând crescută în mod variabil timp de mai multe săptămâni. [11]. LCR este de obicei acelular, cu <10 limfocite/mm^3; rar pot fi observate 11-50 limfocite/mm^3. [19]. Pleiocitoza LCR sugerează că SGB poate fi o manifestare a unei boli subiacente.

Creșterea proteinorahiei este secundară inflamației rădăcinilor nervoase, dar valorile crescute ale proteinorahiei nu se corelează cu evoluția clinică și prognosticul bolii, cu excepția cazurilor de pseudotumor cerebri.

b. Probele de laborator uzuale sunt de obicei normale, creșterea VSH sugerând asocierea unui proces infecțios, neoplazic sau autoimun. Hiponatremia ocazională apare după prima săptămână la unii pacienți, în special la cei ventilați, de obicei secundară secreției inadecvate a hormonului antidiuretic (SIADH) sau a tipului natriuretic, secundar excesului factorului natriuretic atrial.

O complicație inexplicată este diabetul insipid observat uneori.

Creșterea transaminazelor poate fi remarcată la mai puțin de 10% din pacienți, secundară afectării hepatice virale cu CMV sau EBV, mai rar cu virusuri hepatitice.

Proteinuria depistată la unele cazuri reflectă afectarea glomerulonefritică.

TABELUL I Criteriile diagnostice ale sindromului Guillain-Barré [19,20,24]

I. Caracteristici necesare diagnosticului
Scădere progresivă a forței musculare la mai mult decât un membru
Areflexie
Criterii asociate de Barohn
Scădere a forței musculare simetric
Progresie a simptomelor în mai puțin de 4 săptămâni
II. Caracteristici suportive substanțial pentru diagnostic
Caracteristici clinice
Simetria este rar absolută
Semne și simptome senzitive ușoare
Afectare a nervilor cranieni (cel mai frecvent a nervului facial)
Recuperarea începe de obicei la 2-3 săptămâni de la încetarea progresiei bolii
Prezența tulburărilor vegetative
Absența febrei la debutul simptomelor
Caracteristici ale LCR
După prima săptămână de evoluție proteinorahia este crescută, sau la examinările prin puncții lombare repetate se observă creșterea acesteia
Numărul elementelor <10 leucocite/mm^3
Caracteristici electrofiziologice
Evidența reducerii vitezei de conducere sau bloc pe parcursul bolii
Latențele distale pot fi crescute cel mult de trei ori față de normal
Studiile de conducere pot să nu fie anormale până la câteva săptămâni de evoluție
Caracteristici care fac diagnosticul să fie incert
Scădere importantă a forței musculare cu caracter asimetric
Tulburări persistente vezicale urinare și intestinale
Tulburări vezicale urinare și intestinale la debutul bolii
>50 mononucleare/mm^3 în LCR
Prezența PMN în LCR
Nivel de sensibilitate evident
Caracteristici care exclud diagnosticul
Diagnosticul de botulism, miastenie gravis, poliomielită sau neuropatie toxică
Metabolism porfirinic patologic
Infecție difterică recentă
Apariția sindromului senzitiv izolat

TABELUL II Scorul MRC – Medical Research Council

Scala MRC
1. Paralizie completă
2. Contracție minimă
3. Mișcare activă cu excluderea gravității
4. Mișcare slabă împotriva gravității
5. Mișcare activă împotriva gravității și rezistenței
6. Forță normală
Scala MRC simplificată
1. Paralizie completă
2. Slăbiciune severă (pierdere >50% din forță)
3. Slăbiciune ușoară (pierdere <50% din forță)
4. Forță normală

Scalele Medical Research Council (MRC) originală și simplificată. Ambele scale sunt aplicate bilateral la șase grupe musculare ale membrelor superioare și inferioare pentru a obține un scor total care se întinde de la 0 la 60, pentru scala clasică MRC, și de la 0 la 36, pentru varianta simplificată: (1) abducția brațului; (2) flexia antebrațului; (3) extensia mâinii; (4) flexia piciorului sau flexia coapsei; (5) extensia genunchiului; (6) flexia dorsală a piciorului.

TABELUL III Scorul dizabilității sindromului Guillain-Barré [21]

Scorul	Descriere
0	Stare de sănătate
1	Simptome minore și capacitate de a fugi
2	Capabil să meargă 10 m fără ajutor, dar incapabil să fugă
3	Capabil să meargă 10 m în spațiu deschis cu ajutor
4	Reținut la pat sau în scaunul cu rotile
5	Necesită asistență ventilatorie cel puțin o parte din zi
6	Decedat

c. Diagnosticul precoce al SGB se bazează pe examinarea neurofiziologică, studiul conducerii nervoase aducând elemente importante.

Aproximativ 80% din pacienți prezintă reducerea vitezelor de conducere (<70% din valorile medii normale), reducerea amplitudinii potențialelor de acțiune musculară și bloc de conducere la nivelul nervilor motori, separate sau asociate.

Alte observații importante sunt prelungirea latențelor distale și reducerea amplitudinilor distal (care reflectă bloc de conducere distal) și undele F absente sau prelungite (indicând implicarea părților proximale ale nervilor motori și rădăcinilor), toate reflectând demielinizarea segmentală.

Observațiile sugestive pentru neuropatie demielinizantă sunt subliniate prin: *1)* studierea a trei sau mai multor nervi incluzând răspunsuri întârziate (undele F și reflexul H); *2)* evaluarea segmentelor proximale

ale nervilor și *3)* efectuarea măsurătorilor precise pentru a determina dacă există bloc de conducere parțial și dispersie temporală. [19,22]

EMG cu ac, efectuat precoce în cursul bolii, relevă numai recrutare redusă a fibrelor musculare. Pot apărea potențiale de denervare în a doua săptămână, dar sunt mai frecvente după a treia.

La unii pacienți se observă neuropatie axonală primitivă, demonstrată prin studiile electrofiziologice. Aceste caracteristici ale pierderii axonale includ absența sau reducerea severă al potențialului de acțiune muscular (compound muscle action potential – CMAP), viteze de conducere relativ conservate și apariția tardivă a denervării musculare difuze. Atunci când sunt prezente, acestea sunt considerate de obicei semne de prognostic prost pentru recuperarea funcției motorii. [22,23]

d. Examenul RMN relevă la unii pacienți cu SGB priză de contrast la nivelul rădăcinilor cozii de cal, observație importantă pentru diagnosticul diferențial.

Variante clinice. Tabloul clinic clasic al SGB este cel din polineuropatia demielinizantă inflamatorie acută (acute inflammatory demyelinating polyneuropathy – AIDP), în care există leziuni primare ale mielinei. AIDP este forma cea mai frecventă în Europa și America de Nord și reprezintă 85-90% din cazuri. Nu sunt identificați autoanticorpi anti-gangliozide.

Există și variante clinice ale SGB, bazate pe tipurile de fibre nervoase afectate (motorii, senzitive, senzitivo-motorii, craniene sau vegetative), modului predominant de afectare a fibrelor (demielinizant sau axonal) și prezența alterării stării de conștiență. [Fig. 4]. [25,26]

Prima variantă, ***sindromul Miller Fisher (SMF),*** se manifestă prin oftalmoplegie, ataxie și areflexie fără slăbiciune musculară.

Majoritatea pacienților cu SMF prezintă cel puțin două caracteristici, iar examenul LCR relevă disociația albuminocitologică.

Sindromul Miller Fisher prezintă caracteristici imunologice și anatomopatologice distincte. Acesta este de obicei indus de unele tulpini de Campylobacter jejuni care generează pattern-ul caracteristic al anticorpilor antigangliozidici GQ1b.

Sindromul Miller Fisher reprezintă 5%-10% din cazurile de SGB în țările Europei de Vest, ajungând până la 25% din cazuri în Japonia. Unele cazuri de SMF pot avansa către SGB clasic. Mai mult, 5% din cazurile de SGB tipice pot prezenta oftalmoplegie.

Există și o ***variantă oftalmoplegică pură a SMF;*** aceasta poate fi asociată cu forma faringocervicobrahială. Oftalmoplegia, izolată sau asociată cu slăbiciune sau ataxie, este însoțită de prezența anticorpilor anti-GQ1b.

De obicei evoluția este monofazică, rareori recurentă.

Această variantă clinică trebuie diferențiată de miastenia gravis, botulism, difterie, paralizia înțepăturii de căpușe, ocluzia arterei bazilare. [26]

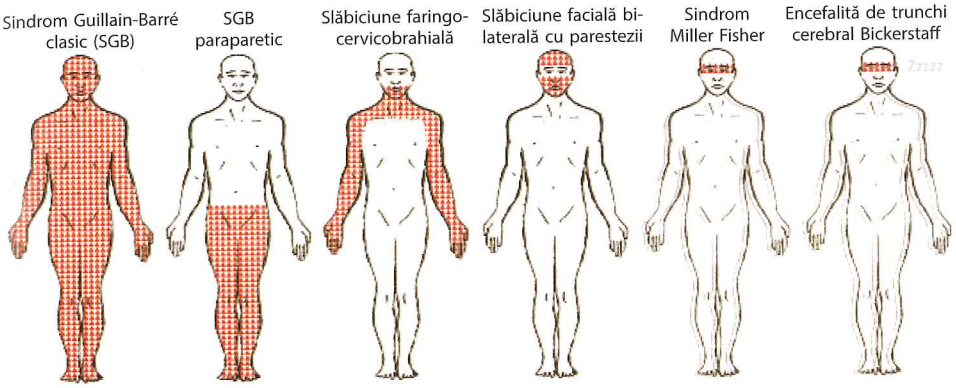


Fig. 4. Pattern-uri ale slăbiciunii musculare în sindromul Guillain-Barré (SGB) și sindromul Miller Fisher (SMF) și subtipurile acestora. Sindromul Guillain-Barré, sindromul Miller Fisher și subtipurile acestora formează un continuum de sindroame discrete care se intersectează. Zonele umbrite indică pattern-uri ale slăbiciunii musculare. Dubla subliniere (îngroșarea figurilor) indică prezența ataxiei. Pattern-ul slăbiciunii musculare pentru fiecare subtip este următorul: SGB clasic: tetrapareză cu sau fără afectarea nervilor cranieni. SGB paraparetic: membrele inferioare. Slăbiciune faringocervicobrahială: bulbară, a gâtului și membrelor superioare. Slăbiciune facială bilaterală cu parestezii faciale. Sindrom Miller Fisher: oftalmoplegie externă. Encefalita de trunchi cerebral Bickerstaff: oftalmoplegie externă. Slăbiciunea facială și afectarea nervilor cranieni sunt mai frecvente în SGB tipul clasic demielinizant (poliradiculopatia demielinizantă inflamatorie acută), decât în tipul axonal (neuropatia axonală motorie acută). În sindromul Miller Fisher există ataxie și în subtipul său de afectare a sistemului nervos central, encefalita de trunchi cerebral Bickerstaff, există în plus hipersomnolență. [26]

Alte subtipuri de SMF sunt: ***ptoza acută, midriaza acută, neuropatia ataxică acută.***

Encefalita de trunchi cerebral Bickerstaff (ETB) este o variantă a SMF caracterizată prin alterarea stării de conștiență, hiperreflexie paradoxală, ataxie și oftalmopareză.

ETB reprezintă 10% din cazurile cu SMF.

Encefalita de trunchi cerebral Bickerstaff reprezintă o formă de SMF cu infecție în antecedente (92%), hiperproteinorahie (59%) și anticorpi anti-GQ1b (66%).

RMN evidențiază aspecte patologice la 30% din cazuri.

Varianta motorie faringocervicobrahială se manifestă până la 3% din cazuri cu ptoză, slăbiciune a mușchilor feței, faringelui și flexori ai gâtului, care se întinde spre brațe și respectă forța la membrele inferioare, sensibilitatea și reflexele, prin aceasta mimând botulismul.

Se pot asocia ptoză și frecvent oftalmoplegie. În această situație trebuie efectuat diagnostic diferențial cu miastenia gravis, difteria, botulismul și cu o leziune care afectează regiunea centrală a măduvei cervicale și a regiunii inferioare a trunchiului cerebral.

S-au găsit IgG anti-GT1a la 50% din cazuri.

Varianta motorie paraparetică este mai puțin frecventă, afectează membrele inferioare în mod selectiv cu areflexie, mimând o leziune medulară acută și este asociată cu dureri de spate.

Examinarea electroneurofiziologică relevă modificări de tip axonal. Au fost identificați anticorpi anti-gangliozide.

Alte variante rare includ: ***ptoza fără oftalmoplegie*** și ***diplegia facială*** sau ***paralizia nervului VI bilaterală cu parestezii.***

Au mai fost raportate, mai puțin frecvent, variantele ***ataxică senzitivă pură,*** în care sunt afectate rădăcinile posterioare și neuronii ganglionari ai rădăcinilor posterioare, sunt observați anticorpi anti-GQ1b și GD1b, și ***pandisautonomia acută,*** în care este afectat predominant sistemul nervos vegetativ. [25]

În ***AMSAN*** (neuropatia axonală senzitivo-motorie acută – acute motor sensory axonal neuropathy), o formă mult mai severă de SGB, pacienții prezintă debutul unei forme cu debut acut al paraliziei după o boală prodromală.

Examenul anatomopatologic relevă leziune primară severă a axonilor fibrelor motorii și senzitive.

AMAN și ***AMSAN*** sunt asociate cu infecția cu Campylobacter jejuni care, izolat, conferă prognostic prost.

Pacienții cu ***AMAN*** (neuropatia axonală motorie acută – acute motor axonal neuropathy), prezintă o progresie mai rapidă către slăbiciune la apogeu decât AIDP, prezentând paralizie prelungită și insuficiență respiratorie în câteva zile.

De obicei, AMAN este precedată de enterita cu C. jejuni, marker fiind titrurile crescute de anticorpi anti-GM1 sau GD1a.

AMAN se poate manifesta prin bloc de conducere tranzitor fără pierdere axonală, ceea ce duce la termenul de neuropatie acută cu bloc de conducere motorie. În această variantă AMAN, pacienții prezintă slăbiciune musculară proximală și distală simetrică, fără anomalii de sensibilitate și pot prezenta ROT normale sau vii. [23]. În această formă clinică, amiotrofiile apar rapid (săptămâni). Majoritatea cazurilor cu paralizie rapidă și denervantă severă, în special postinfecțioasă, sunt determinate de forma axonală a SGB.

Examinarea anatomopatologică a relevat degenerare axonală severă la nivelul nervilor și rădăcinilor, cu inflamație minimă și demielinizare redusă, precoce în evoluția bolii. Unii autori, bazându-se pe depozitele de complement și prezența macrofagelor în spațiul periaxonal, au postulat existența unui anticorp îndreptat împotriva unor componente ale sarcolemei. Este posibil ca să se producă ruperea barierei hematoneurale, cu pătrunderea autoanticorpilor și distrugerea interneuronilor medulari.

O formă axonală mai puțin severă de AMAN a fost descrisă la copiii și adulții din nordul Chinei. [23]

O cincime din formele axonale se asociază cu anticorpi anti-GM1, unele cazuri având în antecedente infecție cu C. jejuni.

AMAN și AMSAN sunt echivalente cu forma axonală a SGB. O altă variantă a acestei boli este ***neuropatia multifocală acută*** cu bloc de conducere motorie, ROT prezente și titruri crescute ale anticorpilor anti-GM1.

Diagnostic diferențial. Diagnosticul diferențial al SGB este redat în tabelul IV, al sindromului Miller Fisher, encefalitei de trunchi cerebral Bickerstaff și al slăbiciunii faringocervicobrahiale în tabelul V.

TABELUL IV Diagnosticul diferențial al sindromul Guillain-Barré [26]

Paralizie flască acută
Virusuri ce afectează celulele cornului anterior sau neuronii motori
Virusul Polio, enterovirusuri nepolio (enterovirusul 71), virusul West Nile
Virusurile Herpes simplex, cytomegalic, Epstein-Barr, varicelozosterian
Virusul rabiei, HIV
Mielită transversă
Mycoplasma pneumoniae
Virusurile Herpes simplex, cytomegalic, Epstein-Barr, varicelozosterian
Afectare a măduvei spinării
Stenoză spinală acută (de ex., hernie de disc, abces sau hematom epidural)
Ocluzia arterei spinale anterioare
Neuropatii acute periferice
Infecții (virusul Herpes simplex, HIV)
Consum de toxine sau otrăvuri (tetrodotoxin de la peștele intoxicat, plumb, thaliu, arsenic)
Paralizia indusă de înțepătura de căpușe, boala Lyme
Porfirie
Afecțiuni ale joncțiunii neuromusculare
Miastenia gravis
Sindromul miastenic Eaton-Lambert
Botulism
Slăbiciune neuromusculară dependentă de boala critică
Neuropatia și miopatia pacientului critic
Boli musculare
Miozita acută
Paralizia periodică
Rabdomioliza acută
Boala mitocondrială
Funcțional

TABELUL V Diagnostic diferențial al sindromului Miller Fisher, encefalitei de trunchi cerebral Bickerstaff și al slăbiciunii faringocervicobrahiale [26]

Miastenie gravis
Stroke al trunchiului cerebral (de ex., ocluzie a arterei bazilare)
Neuropatie diferică
Botulism
Rombencefalită
Infecțioasă (de ex., listerioză, tuberculoză, bruceloză, boala Lyme, virusul Herpes simplex, virusul Epstein-Barr, virusul JC – John Cunningham –, toxoplasmoză, criptococoză)
Autoimună (de ex., scleroză multiplă, sarcoidoză, boala Behçet, lupus eritematos sistemic)
Boli maligne (de ex. limfom, sindrom paraneoplazic)
Meningită bazală (inflamatorie, infecțioasă, carcinomatoasă și limfomatoasă)

Tratament. SGB fiind o afecțiune potențial amenințătoare de viață, atât tratamentul general medical, cât și cel specific sunt de bază. [4]

Internarea în Unitatea de Terapie Intensivă Neurologică (UTIN) și suportul ventilator sunt necesare la aprox. 30% din pacienții cu SGB sever, care vor prezenta frecvent instabilitate hemodinamică și disautonomie și un scor pe scala Hughes de >3 sau <3 în progresie.

În tabelul VI sunt descrise criteriile uzuale pentru internarea pacienților în UTIN.

În SGB pot fi compromise toate cele trei elemente ale unei bune respirații: efort inspirator, forță a expirației, precum și capacitatea pacientului de a-și proteja căile respiratorii. [27,28]

TABELUL VI Recomandări pentru internare în UTIN [27]

Progresie rapidă a slăbiciunii musculare incluzând mușchii respiratori
Prezența tulburării bulbare și a diplegiei faciale periferice
Tulburări vegetative
Aritmii și bradicardie
Complicații medicale
Tromboze venoase periferice, embolism pulmonar
Infarct miocardic
Sepsis

Manifestările clinice ale insuficienței respiratorii includ: *1)* frecvență respiratorie crescută și folosirea musculaturii accesorii; *2)* împingere redusă a umărului și ridicare a capului; *3)* inversarea mișcărilor diafragmului în inspir; *4)* sete de aer; *5)* incapacitatea de număra de la 1 la 20 dintr-o răsuflare. Insuficiența respiratorie poate să nu se coreleze bine cu examinarea

neuromusculară generală și poate evolua mai repede decât progresia reducerii forței acestor grupe musculare.

Majoritatea pacienților se prezintă la debutul bolii în stadiul de reducere a forței moderată spre severă și de aceea sunt candidații ideali pentru tratament. Pacienții care se prezintă după câteva săptămâni de la debutul bolii sunt ultimii care pot beneficia de terapie.

a. Plasmafereza. Plasmafereza (PF) este prima terapie imunologică dovedită efectiv în tratamentul SGB, îndepărtând imunoglobulinele, complementul și citokinele, toate acestea având rol în patogenia SGB.

O serie de trialuri controlate multicentrice demonstrează beneficiul PF în tratamentul pacienților cu SGB dacă este efectuată în primele 7-14 zile, dar este, de asemenea, eficientă dacă este efectuată după 30 de zile. [32,33]

La cazurile ușoare de SGB, 0 sau 2 ședințe de PF sunt suficiente, la cei cu dizabilitate moderată 2 sau 4 ședințe, iar la cei cu dizabilitate severă 4 sau 6 ședințe. S-a demonstrat că la pacienții cu dizabilitate ușoară 2 versus 0 ședințe de PF și la pacienții cu dizabilitate moderată 4 versus 2 ședințe de PF au fost mai benefice. Mai mult de 4 ședințe de PF nu aduc beneficiu suplimentar la pacienții ventilați mecanic în grupul cu dizabilitate severă.

În primele una-două săptămâni după plasmafereză poate fi observată o agravare secundară la aprox. 10% din pacienți. Această recădere poate fi considerată secundară activității persistente a bolii sau reboundului anticorpilor; repetarea plasmaferezei poate determina ameliorare.

Plasmafereza prezintă și contraindicații la 4-27% din pacienții cu SGB, incluzând instabilitatea hemodinamică, coagulopatiile, sepsisul și problemele cu accesul vascular.

Complicațiile plasmaferezei includ pneumotoraxul și infecția legată de fixarea liniei venoase, hipotensiunea și insuficiența cardiacă congestivă secundară încărcării lichidiene și coagulopatia ușoară determinată de depleția proteinelor coagulării. Pot apărea, de asemenea, hemoliză secundară kinking-urilor tubulaturii și, rar, embolizare a bulelor de aer.

De asemenea, au fost raportate în literatură episoade de lezare a nervului frenic, secundară cateterizării venei jugulare interne, ceea ce a fost devastator pentru un pacient cu boală neuromusculară. [36]

Pentru a ameliora siguranța PF s-au dezvoltat variante ale PF: imunoadsorbția și plasmafereza cu dublă filtrare sunt de ales pentru a evita riscurile infecției și reacției alergice.

Imunoadsorbția are rolul de a îndepărta selectiv fracțiunile imunoglobulinice. Utilizarea imunoadsorbției în SGB prezintă aceeași eficacitate ca și PF.

Filtrarea LCR (licvorfereza) a fost, de asemenea, încercată cu rezultate bune. [37]. În cursul licvorferezei, LCR este evacuat printr-un cateter

spinal și reinfuzat. Într-o ședință sunt reciclați 150-200 ml LCR, aceasta repetându-se de 5-15 ori.

Nu s-au observat diferențe în ceea ce privește evoluția comparativ cu folosirea PF.

Compararea PF cu administrarea imunoglobulinelor intravenoase (IGIV) și administrarea IGIV după PF a concluzionat că PF și administrarea IGIV sunt cel puțin egale ca eficacitate în tratamentul SGB (evidență clasa I) (recomandare de tip A).

Asocierea tratamentului prin PF cu administrarea IGIV nu aduce beneficiu suplimentar. [35]

b. Imunoglobulinele intravenoase. Mecanismele de acțiune ale IGIV sunt incomplet cunoscute; IGIV prezintă funcții multiple, incluzând inhibarea producerii anticorpilor, accelerării metabolismului anticorpilor, neutralizării efectelor mediate de complement, interferența cu citotoxicitatea dependentă de anticorpi mediată de macrofage, modularea producerii oxidului nitric și a funcției micogliale, efecte directe asupra activării celulelor T, inhibarea adeziunii celulare și inducerea apoptozei. [38]. Administrarea IGIV prezintă aceeași eficiență ca și plasmafereza.

Imunoglobulinele intravenoase (IGIV) se administrează în doză de 0,4 g/kg corp/24 h timp de 5 zile. Deoarece administrarea IGIV nu necesită abord venos central și nu reduce volumul sanguin, este în general preferată plasmaferezei în tratamentul SGB la copii și vârstnici.

Tratamentul cu IGIV este recomandat la pacienții adulți cu SGB neambulatori în primele 4 săptămâni (nivel B) sau ideal în primele 2 săptămâni de la debutul bolii (nivel A).

La cazurile tratate cu IGIV și care prezintă fluctuații ale simptomatologiei, există un beneficiu după repetarea tratamentului.

Administrarea IGIV prezintă și o serie de efecte adverse care survin la 5% din pacienți: cefalee determinată de perfuzare, mialgii, curbatură și grețuri. Acestea se remit după administrarea tratamentului simptomatic și prin oprirea temporară a perfuziei înainte de a se administra cu debit mai mic. [39].

Meningita aseptică este o complicație rară și survine după terminarea perfuziei. Tratamentul implică antiinflamatorii nesteroidiene și/sau opiacee. Complicațiile severe ale administrării IGIV constau în insuficiență cardiacă congestivă, stroke, ischemie miocardică, creștere a compartimentului intravascular, agravare a fenomenului de insuficiență renală la pacienții cu insuficiență renală preexistentă, hemoliză, trombocitopenie, apariția encefalopatiei reversibile secundare vasospasmului, fenomene tromboembolice prin creșterea vâscozității și fenomene de anafilaxie. Riscul anafilaxiei pare mai mare la pacienții cu deficiență de IgA și anticorpi anti-IgA circulanți.

c. Corticosteroizii. Corticosteroizii, contrar așteptărilor, nu și-au dovedit eficacitatea în SGB, după cum a reieșit din multiple trialuri.

Un studiu a relevat că administrarea intravenoasă a metilprednisolonului urmată de IGIV grăbește recuperarea pacienților cu SGB puțin mai mult decât IGIV singure.

Alte cercetări au concluzionat rolul benefic al corticoizilor în tratamentul durerii la pacienții cu SGB. [40]

Lipsind dovezile în favoarea administrării corticosteroizilor în SGB, aceștia nu sunt recomandați sau cel puțin nu pot fi administrați singuri în SGB. [35]

d. Alte tratamente imunologice. Câteva trialuri controlate randomizate au investigat efectele unui medicament nou, Eculizumab, un anticorp monoclonal umanizat care se leagă cu mare afinitate de fracțiunea C5 a complementului și previne clivajul său la C5a și complexul proinflamator citolitic C5b-9.

Câteva trialuri mici placebo-controlate randomizate asupra IFN-β1a și brain-derived neurotrophic factor și un studiu asupra micofenolatului de mofetil asociat cu IGIV versus IGIV izolate nu au indicat efecte benefice ale acestor tratamente. [41]

Atât PF, cât și IGIV nu sunt contraindicate la pacientele cu SGB și sarcină. [42]

e. Controlul durerii. Durerea a fost raportată la 89% din pacienți. Controlul durerii este o parte integrală a îngrijirii generale a pacienților cu SGB conștienți. Durerea în SGB prezintă mecanisme diverse (sciatalgii, mialgii, poziționale) și necesită o asociere de tratamente sedative și antialgice care trebuie administrate prudent în cazul insuficienței respiratorii incipiente.

Durerea neuropată poate fi legată de inflamație și de compresiunea rădăcinilor nervoase și poate fi inițial diminuată prin repoziționare frecventă. Dacă aceasta persistă, se vor administra antiinflamatorii nesteroidiene, care sunt adeseori eficiente. Dacă pacientul acuză dureri asemănătoare crampelor în anumite grupe musculare, pot fi administrate narcotice (dar, înainte de aceasta, trebuie excluse cauzele care pot determina crampe, de ex. tromboza venoasă profundă).

Dintre pacienții cu dureri, 75% necesită administrarea opioizilor oral sau parenteral, 30% sunt tratați cu morfină în perfuzie.

Un alt tip de durere a fost descris ca parestezii sau cauzalgie asociată cu hiperestezie și o senzație constantă de arsură. Această durere este localizată, de asemenea, la nivelul extremităților.

Această durere de tip nevralgic este legată de alterarea descărcărilor spontane la nivelul nervilor senzitivi demielinizați. Amitriptilina poate fi o alternativă terapeutică bună (10% din pacienți), dar, dacă este prezentă disautonomia, trebuie evitată. Mexiletin este eficient în acest tip de du-

rere; efectele sale proaritmice îi limitează însă efectul. Acidul valproic și gabapentin pot fi, de asemenea, administrate în aceste situații. Carbamazepina, în doză de 100 mg la 8 h, ameliorează semnificativ durerea (10% din pacienți) și este considerat prezervant de doză de narcotice, după cum s-a evidențiat într-un trial clinic randomizat. [31]. Aceasta are un rol benefic asupra fazei de sevraj de ventilator la unii pacienți cu SGB, deoarece reduce necesarul de opiacee, menținând pacienții fără durere și sedați mai puțin. La cei cu dureri radiculare importante sau neuropatice refractare la acetaminofen sau antiinflamatorii nesteroidiene, este recomandat tratamentul cu modulatori ai durerii, precum antidepresivele, gabapentin, pregabalina, tramadol și mexiletin. Durerea iresponsivă terapeutic și cea atroce beneficiază de morfină perfuzată epidural.

Evoluție pe termen lung. Supravegherea deficitului motor necesită efectuarea regulată a testării musculare sau utilizarea unei scale mai simple, ca scala lui Hughes. [Tabelul VII]

TABELUL VII Scala lui Hughes de evaluare fucțională

Scorul	Descriere
0	Examen normal
1	Simptome minore și capacitate de a fugi
2	Capabil să meargă 5 m într-un spațiu deschis fără ajutor
3	Capabil să meargă 5 m în spațiu deschis cu ajutorul unei persoane, cu cadrul sau cu două bastoane
4	Reținut la pat, mers imposibil chiar cu ajutor
5	Necesită asistență ventilatorie cel puțin o parte din zi
6	Deces

Scorul Erasmus de evoluție (Erasmus GSB Outcome Score – ERGOS) este un model de evaluare a prognosticului pacienților cu SGB folosind faza acută și de determinare a evoluției la 6 luni a acestora. Cu cât scorul este mai mare, cu atât șansele de recuperare funcțională sunt mai reduse. [Tabelul VIII]. [21]

După ce se oprește progresia slăbiciunii musculare, pacienții prezintă un platou de 2-4 săptămâni, apoi încep să recupereze lent.

Majoritatea pacienților prezintă o recuperare foarte bună, de obicei săptămâni spre luni, dar unii pacienți necesită 1,5-2 luni pentru a ajunge la starea de funcționalitate optimă.

Factorii care se corelează cu evoluția proastă sunt: *1)* vârsta peste 60 de ani; *2)* progresia rapidă spre agravare a bolii (7 zile sau mai puțin); *3)* necesar de suport ventilator; *4)* media amplitudinii motorii distale din 20% a normalului sau mai redusă. [Tabelul IX]

TABELUL VIII Scorul Erasmus al evoluției sindromului Guillain-Barré (ERGOS) [21]

	Categorii	Scor
Vârsta la debut (ani)	>60 de ani	1
	41-60	0,5
	<40	0
Diaree (<4 săptămâni)	Absentă	0
	Prezentă	1
Scorul dizabilității SGB	0 sau 1	1
(la 2 săptămâni de la internare)	2	2
	3	3
	4	4
	5	5
Scorul Erasmus al evoluției sindromului Guillain-Barré		1-7

TABELUL IX Recomandările pentru intubație la pacienții cu insuficiență respiratorie [28,29]

Evidența clinică a oboselii sau scăderii forței musculare orofaringiene
Funcția respiratorie:
CV <15-20 ml/kg sau <1 l
Presiunea inspiratorie maximă <30 cmH_2O
Presiunea expiratorie maximă <40 cmH_2O
Reducerea >30% CV bazală
PO_2 <70 mmHg în aerul atmosferic

Aproximativ 15% din pacienți recuperează fără deficit motor rezidual. [11]. Alți 50-65% revin la o funcționalitate aproape normală și se pot întoarce la muncă cu simptome reziduale minime, ca deficit motor distal ușor și înțepături; de obicei remisiunea este mai bună la tineri. Unele deficite motorii reziduale severe, ca deficitele motorii și anestezia proprioceptivă care împiedică mersul, survin la aproximativ 10-20% din pacienții cu SGB. În pofida monitorizării îndeaproape în UTIN, mortalitatea acută este de 5-10%, cel mai frecvent determinată de disautonomie, sepsis, sindromul deficienței respiratorii acute sau emboliei pulmonare; la pacienții care necesită ventilație mecanică poate ajunge la 15-30%. 3% din pacienți prezintă unul sau mai multe recăderi după recuperarea completă sau aproape completă.

Dacă boala recidivează după 8 săptămâni de la debut, părând să fie o poliradiculoneuropatie inflamatorie acută, care însă nu se stabilizează și continuă să progreseze treptat, sau există remisiune incompletă urmată de neuropatie lent progresivă cronică fluctuantă lent, atunci trebuie să fie

sugerată CIDP (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy – polineuropatia inflamatorie demielinizantă cronică).

Cazuri clinice

CAZ 1: Pacient de 26 de ani, fără antecedente personale patologice, se internează pentru prezența de două zile a reducerii forței la membrele inferioare, însoțită de amorțeli și parestezii, inițial la nivelul picioarelor, ulterior și la nivelul mâinilor; de o zi prezintă scăderea forței musculare și la membrele superioare.

În urmă cu zece zile a prezentat o infecție a căilor respiratorii superioare.

Examenul clinic general a fost normal.

Examenul neurologic a evidențiat reducerea forței musculare la toate membrele (3/5 MRC), dificultate la ridicarea în poziție șezândă (aspect pseudomiopatic), ROT abolite global, probe de elongație pozitive atât la membrele inferioare, cât și la cele superioare, glob vezical.

Anamneza și tabloul clinic au fost sugestive pentru sindrom Guillain-Barré indus de infecția respiratorie.

Examenele de laborator uzuale au fost normale.

Serologia pentru Haemophilus influenzae, CMV, EBV, HSV, VZV, HIV, Mycoplasma, Borrelia burgdorferi, Treponema pallidum a fost negativă.

Radiografia pulmonară a prezentat aspect normal.

S-a efectuat puncție lombară, examenul LCR relevând aspect clar, numărul elementelor – 14/mm^3, de tip monocitar, proteinorahie 0,90 g/l, clororahie 7,20 g/l, glicorahie 80 mg/dl.

Examinarea electroneurografică a relevat reducerea vitezelor de conducere motorie, latențe distale crescute, latență crescută a undei F, blocuri de conducere parțiale și dispersie temporală. Aceste modificări au permis încadrarea simptomatologiei în polineuropatie inflamatorie demielinizantă acută.

S-a stabilit diagnosticul: Sindrom Guillain-Barré – polineuropatie inflamatorie demielinizantă acută.

S-au administrat IGIV în doză de 0,4 g/kg corp/24 h timp de 5 zile, s-a administrat terapie analgezică și LMWH pentru profilaxia trombozelor venoase, tratament început într-a patra zi de boală, s-a fixat sondă urinară à demeure, s-au efectuat mobilizare pasivă a membrelor și masaje.

Evoluția a fost inițial ușor agravantă în primele zece zile prin accentuarea deficitului motor la membrele inferioare (2/5), ulterior a fost staționară timp de două săptămâni, apoi s-a ameliorat ușor; după cinci săptămâni de la debutul bolii pacientul prezentând un deficit de 4/5 la membrele inferioare și de 4+/5 la cele superioare, s-au reluat micțiunile fiziologice.

Discuții. Debutul simptomatologiei, cu amorțeli și parestezii inițial la nivelul picioarelor, ulterior și la nivelul mâinilor, apoi reducerea progresivă a forței musculare inițial la membrele inferioare, ulterior și la cele superioare, precedată de infecție respiratorie, iar tabloul neurologic relevând polineuropatie sunt orientative către sindromul Guillain-Barré.

Examenul LCR a evidențiat disociație albuminocitologică.

Studiul electroneurografic a fost sugestiv pentru polineuropatie inflamatorie demielinizantă acută.

Cele două examene paraclinice susțin diagnosticul de SGB.

Principalele caracteristici ale SGB sunt tetrapareza simetrică, rapid progresivă, cu afectare frecventă a musculaturii bulbare și respiratorii, asociate cu ROT diminuate sau abolite și disociație albuminocitologică.

În general, tulburările obiective de sensibilitate lipsesc.

De obicei, SGB prezintă un interval de două săptămâni până la apogeu la cca 50% din pacienți, apoi o fază de platou și remisiune lentă.

Pacientul a prezentat un singur tip de manifestare vegetativă – retenție acută de urină, spre deosebire de alți bolnavi, la care acestea au fost: aritmii, tahicardie sinusală sau bradicardie sinusală, hipotensiune arterială și labilitate tensională, hiperemie facială, absența sudorației sau diaforeză profuză episodică, retenție acută de urină, constipație, izolate sau asociate.

Tratamentul cu IGIV început în a patra zi de boală a fost benefic.

CAZ 2: Pacient de 46 de ani, fără antecedente personale patologice, se internează pentru prezența de patru zile a reducerii forței la nivelul musculaturii faciale, asimetrie facială bilaterală (dreapta >stânga), însoțită de amorțeli și parestezii la nivelul mâinilor și picioarelor.

În urmă cu două săptămâni a prezentat o infecție a căilor respiratorii superioare.

Examenul clinic general a fost normal.

Examenul neurologic a evidențiat diplegie facială de tip periferic (dreapta > stânga), ROT diminuate global.

Anamneza și tabloul clinic obiectiv au fost sugestive pentru sindrom Guillain-Barré indus de infecția respiratorie.

Examenele de laborator uzuale au fost normale.

Radiografia pulmonară a prezentat aspect normal.

Examenul CT cerebral nu a relevat existența unor procese patologice.

S-a efectuat puncție lombară, examenul LCR relevând aspect clar, numărul elementelor – 16/mm^3, de tip monocitar, proteinorahie 1,20 g/l, clororurorahie 7,30 g/l, glicorahie 86 mg/dl.

S-au efectuat determinări serologice pentru Campylobacter jejuni, Haemophilus influenzae, CMV, EBV, HSV, VZV, HIV, Mycoplasma, Borrelia burgdorferi, Treponema pallidum. Dintre aceștia, numai anticorpii anti-CMV IgM au prezentat titru crescut.

Nivelul seric al angiotensin convertazei (ACE) a fost normal.

Investigațiile serologice pentru vasculite și colagenoze (ANA, ADNds, APL, ANCA, CRP) au fost negative.

Valorile acidului delta-aminolevulinic (DAL) și porfobilinogenului determinate în urina recoltată timp de 24 ore în recipiente închise la culoare au fost normale.

Examinarea electroneurografică a evidențiat reducerea vitezelor de conducere motorie, latențe distale crescute, latență crescută a undei F, blocuri de conducere parțiale și dispersie temporală, elemente care au pledat pentru polineuropatie inflamatorie demielinizantă acută.

Nu s-au găsit anticorpi anti-gangliozide în ser.

Diagnosticul stabilit a fost: Sindrom Guillain-Barré – varianta cu diplegie facială predominantă.

S-au administrat IGIV în doză de 0,4 g/kg corp/24 h timp de 5 zile, s-au efectuat masaje și kinetoterapie faciale.

Evoluția a fost satisfăcătoare, după staționare timp de două săptămâni s-a ameliorat ușor, la externare, după patru săptămâni de la debutul bolii, pacientul prezentând un deficit moderat de motilitate facială (contracta cvasinormal mușchiul orbicular al buzelor și zâmbea simetric, ocluziona aproape complet fantele palpebrale și schița mișcări de contracție a mușchiului frontal bilateral).

Discuții. Pacientul a prezentat ca principală manifestare neurologică paralizie facială periferică bilaterală cu debut simultan.

Paralizia facială periferică bilaterală (diplegia facială) concomitentă poate prezenta cauze multiple. Una din variantele clinice ale SGB este varianta cu paralizie facială periferică bilaterală, fără deficit motor la nivelul membrelor.

Mai poate fi întâlnită o variantă cu paralizie facială periferică bilaterală și ROT vii.

La pacientul nostru, manifestarea neurologică a fost precedată de infecție respiratorie, demonstrată serologic ca fiind infecție cu CMV.

Infecția cu CMV a fost frecvent asociată cu diplegie facială, variantă a SGB, asociată frecvent cu prezența anticorpilor IgM anti-GM2.

Examenul LCR a relevat disociație albuminocitologică, un argument forte în favoarea SGB.

Atât examenul clinic general (absența afectării altor organe), cât și absența sindromului inflamator și a valorilor crescute ale ACE au infirmat sarcoidoza, afecțiune în care poate fi prezentă diplegia facială, dar cu evoluție lent progresivă, spre deosebire de SGB, în care aceasta se instalează brusc.

O altă afecțiune în care se întâlnește diplegie facială este boala Lyme cu manifestări neurologice. În cele mai multe situații există anamneza înțepăturii de căpușe, eritem cutanat.

La cazul prezentat, titrurile anticopilor anti-Borrelia aveau valori normale. Remisiunea diplegiei faciale din borrelioză survine în aprox. una-două luni chiar în absența tratamentului.

A fost exclus sifilisul, VDRL find negativ.

Dozarea acidului delta-aminolevulinic (DAL) și porfobilinogenului în urina/24 de ore relevând valori normale, s-a infirmat porfiria la cazul prezentat.

Neuropatia diabetică a fost rapid infirmată, valorile glicemiei fiind în limite normale.

Meningita și carcinomatoza meningeală au fost, de asemenea, excluse, examenul LCR neevidențiind pleiocitoză.

Examenul CT cerebral fiind normal, a fost exclusă hemoragia la nivelul segmentului pontin.

Deși existau foarte puține semne în afara diplegiei faciale, examinarea electroneurografică a relevat aspect sugestiv pentru polineuropatie inflamatorie demielinizantă acută, ceea ce conduce la concluzia că, deși semnele neurologice sunt minime, pacientul trebuie explorat complet pentru acuratețea diagnosticului și atitudine terapeutică corespunzătoare.

Asocierea diplegiei faciale – variantă a SGB, cu infecția cu CMV orientează către mecanismul patogenic mimicrimia moleculară între gangliozide și antigenele induse de infecția cu CMV.

CAZ 3: Pacientă de 68 de ani, cu diabet zaharat tip II în tratatament cu antidiabetice orale, se internează pentru prezența de cinci zile a reducerii forței la membrele inferioare, însoțită de amorțeli și parestezii inițial la nivelul picioarelor, ulterior și la nivelul mâinilor, algii toracale posterioare bilaterale, de două zile prezintă scăderea forței musculare și la membrele superioare, iar din ziua internării și tulburări de deglutiție pentru lichide și solide.

În urmă cu zece zile a prezentat un episod diareic.

Examenul clinic general a relevat obezitate gradul II.

Examenul neurologic a evidențiat tulburări de deglutiție pentru lichide și solide, reflexe faringian și velopalatin abolite, reducerea forței musculare la toate membrele (1/5 MRC la membrele superioare și 0/5 MRC la membrele inferioare), ROT abolite global, probe de elongație pozitive atât la membrele inferioare, cât și la cele superioare, anestezie proprioceptivă la membrele inferioare, glob vezical, constipație.

Anamneza și tabloul clinic obiectiv au fost sugestive pentru sindrom Guillain-Barré indus de infecția digestivă.

Examenele de laborator uzuale au evidențiat valori crescute ale glicemiei.

Determinările serologice pentru Campylobacter jejuni au fost pozitive.

ECG a prezentat aspect normal.

S-a efectuat puncție lombară, examenul LCR relevând aspect clar, numărul elementelor – 12/mm^3, de tip monocitar, proteinorahie 1,80 g/l, cloruro-rahie 7,40 g/l, glicorahie 112 mg/dl (la o glicemie de 188 mg/dl).

Examinarea electroneurografică a relevat reducerea severă a CMAP, viteze de conducere relativ conservate, sugerând neuropatie axonală primitivă.

S-a stabilit diagnosticul: Sindrom Guillain-Barré – polineuropatie axonală motorie acută, forma ascendentă Landry.

S-au administrat IGIV în doză de 0,4 g/kg corp/24 h timp de 5 zile, s-au administrat terapie analgezică și LMWH pentru profilaxia trombozelor venoase, s-a fixat sondă nazogastrică și urinară à demeure, s-a efectuat clismă evacuatorie, s-au efectuat mobilizare pasivă a membrelor și masaje.

Evoluția a fost în continuă agravare prin diplegie facială periferică, agravarea deficitului motor (0/5 la toate membrele), apariția bronhoplegiei și a tulburărilor respiratorii, care au impus intubația orotraheală și protezarea respiratorie la opt zile de la debutul afecțiunii. A prezentat, de asemenea, episoade de tahicardie ventriculară, instabilitate hemodinamică foarte dificil de manevrat terapeutic, crize de hiperemie și sudorație abundentă, pneumonie bazală dreaptă confirmată radiologic și decompensarea diabetului zaharat, pentru fiecare complicație administrându-se terapia adecvată.

Pacienta a decedat prin stop cardiac pe ventilație mecanică la 28 de zile de la debutul bolii.

Discuții. Simptomatologia prezentată de pacientă la debutul bolii este sugestivă pentru SGB. Fiind precedată de infecție digestivă, cel mai probabil este ca agentul patogen să fie Campylobacter jejuni, ceea ce s-a confirmat la testele serologice.

La unele cazuri de SGB induse de infecția cu Campylobacter jejuni, ROT pot fi prezervate.

Studiile de conducere nervoasă au relevat neuropatie axonală primitivă. Este cunoscut faptul că degenerarea axonală este asociată independent cu severitate mai mare a bolii și cu șansă redusă de recuperare. În plus, apariția

tardivă a denervării musculare difuze este considerată de obicei semn de prognostic prost pentru recuperarea funcției motorii.

După unii autori, frecvența mortalității la pacienții ventilați este între 20-38%.

Conform unuia dintre acești autori, pneumonia de ventilator este principala cauză a decesului la pacienții ventilați.

Tulburările vegetative reprezintă o altă cauză importantă de deces.

Recunoașterea precoce a factorilor modificabili, precum afectarea pulmonară, tulburările vegetative, hipokaliemia, sepsisul, sângerările și complicațiile nutriționale, poate reduce mortalitatea și morbiditatea asociate cu SGB.

Pacienta a prezentat un cumul de factori de risc: vârsta, diabetul zaharat, disfuncția vegetativă și complicațiile pulmonare, care, deși au fost tratați corespunzător, au determinat decesul pacientei.

BIBLIOGRAFIE

1. Govani V., Granieri E., Epidemiology of Guillain-Barré syndrome. Curr Opin Neurol 2001;14:605-613.
2. Torbey M.T., Carhuapoma J.R., Critical care of Guillain-Barré syndrome. In Suarez J.I., (ed.), Critical care neurology and neurosurgery. Humana Press, Totowa, New Jersey, 2004, p. 481-492.
3. Ropper A., Wijdicks E., Truaux B., Guillain-Barré syndrome. The Guillain-Barré syndrome Study Group. Neurology 1985;35:1096-1104.
4. van den Berg B., Walgaard C., Drenthen J., Fokke C., Jakobs B.C., van Doorn P.A., Guillain-Barré syndrome: Pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. Nat Rev Neurol 2014;10:469-482.
5. Eldar A.H., Chapmann J., Guillain-Barré syndrome and other immune mediated neuropathies: diagnosis and classifications. Autoimm Rev 2014;13:525-530.
6. Ropper A.H., Samuels M.A., Klein J.P., Diseases of the peripheral nerves. In Adams and Victor's Principles of Neurology, 10th ed. McGraw-Hill Education, New York, Chicago, San Francisco, Athens, London, Madrid, Mexico City, Milan, New Delhi, Singapore, Sydney, Toronto, 2014, p. 1310-1390.
7. https://en.wikipedia.org/wiki/Guillain%E2%80%93Barr%C3%A9_syndrome.
8. Pascuzzi R.M., Guillain-Barré syndrome. In Roos K.L. (ed.), Principles of Neurologic Infectious Diseases. McGraw-Hill Medical Publishing Division, New York, Chicago, San Francisco, Lisbon, London, Madrid, Mexico City, Milan, New Delhi, San Juan, Seoul, Singapore, Sydney, Toronto, 2005, p. 349-357.
9. Van Doorn P.A., Ruts L., Jacobs L., Bart B.C., Clinical features, pathogenesis, and treatment of Guillain-Barré syndrome. Lancet Neurol 2008; 7:939-950.
10. Hartung H.P., Pollard J.D., Harvey J.K., Toyka K.V., Immunopathogenesis and treatment of the Guillain-Barré syndrome, Part I. Muscle Nerve 1995;18:137-153.
11. Ropper A.H., The Guillain-Barré syndrome. N Engl J Med 1992;326:1130-1136.
12. Dalakas M.C., Autoimmune peripheral neuropathies. In Rich R.R., Fleischer T.A., Shearer W.T., et al (eds.), Clinical Immunology: Principle and Practice, 3rd ed. Mosby/Elsevier, Philadelphia, 2011, p. 977-994.
13. Hughes R.A., Cornblath D.R., Guillain-Barré syndrome. Lancet 2005;336:1653-1666.
14. Wener J.B., Guillain-Barré syndrome: clinical variants and their pathogenesis. J Neuroimmunol 2011;231:70-72.
15. Dalakas M.C., Pathogenesis of immune-mediated neuropathies. Biochim Biophys Acta 2015;1852:658-666.
16. Hartung H.P., Pollard J.D., Harvey J.K., Toyka K.V., Immunopathogenesis and treatment of the Guillain-Barré syndrome, Part II. Muscle Nerve 1995;18:154-164.
17. Ang C.W., Jacobs B.C., Laman J.D., The Guillain-Barré syndrome. A true cause of molecular mimicry. Trends Immunol 2004;25:61-66.

18. Lehman H.C., Hartung H.-C., Hetzel G.R., Stuve O., Kieseler B.C., Plasma exchange in neuroimmunological disorders, Part 2. Treatment of Neuromuscular Disorders. Arch Neurol 2006;63:1066-1071.
19. Asbury A.K., Cornblath D.R., Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome. Ann Neurol 1990;27:S21-S24.
20. Fokke C., van den Bergh B., Drenthen J., Walgaard C., van Doorn P.A., Jacobs B.C., Diagnosis of Guillain-Barré syndrome and validation of Brighton criteria. Brain 2014;137:33-34.
21. van Koningsveld R., Steyerberg E.W., Hughes R.A., Swan A.V., van Doorn P.A., Jacobs B.C., A clinical prognostic scoring system for Guillain-Barré syndrome. Lancet Neurol 2007;6:589-594.
22. Van den Bergh P.Y., Pieret F., Electrodiagnostic criteria for acute and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Muscle Nerve 2004;29:565-574.
23. Feasby T.E., Gilbert J.J., Brown W.F., Bolton C.F., Hahn A.F., Koopman W.F., Zochodne D.W., An acute axonal form of Guillain-Barré polyneuropathy. Brain 1986;109(Pt6):1115-1126.
24. Barohn R.J., Saperstein D.S., Guillain-Barré syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Semin Neurol 1998;18:49-61.
25. Dimachkie M.M., Barohn R.J., Guillain-Barré syndrome and variants. Neurol Clin 2013 May;31:491-510.
26. Wakerley B.E., Yuki N., Mimics and cameleons in Guillain-Barré and Miller Fisher syndromes. Pract Neurol 2015;15:90-99.
27. Torbey M.T., Carhuapoma J.R., Critical care of Guillain-Barré syndrome. In Suarez J.I. (ed.), Critical care neurology and neurosurgery. Humana Press, Totowa, New Jersey, 2004, p 481-492.
28. Lawn N.D., Fletcher D.D., Henderson R.D., Wolter T.D., Wijdicks E.F., Anticipating mechanical ventilation in Guillain-Barré syndrome. Arch Neurol 2001;58:893-898.
29. Walgaard C., Lingsma H.F., Ruts L., Drenthen J., van Koningsveld R., Garssen M.J., van Doorn P.A., Steyerberg E.W., Jacobs B.C., Prediction of respiratory insufficiency in Guillain-Barré syndrome. Ann Neurol 2010;67:781-787.
30. Sharshar T., Raphael J.C., Le syndrome Guillain-Barré. In Niclot P., Amarenco P. (eds.), Urgences neurologiques. Urgences diagnostiques. Urgences thérapeutiques et protocoles d'utilisation. Édition DaTeBe, Puteaux, 2001, p. 251-263.
31. Tripathi M., Kaushik S., Carbamazepine for pain management in Guillain-Barré syndrome patients in the intensive care unit. Crit Care Med 2000;28:655-658.
32. Raphael J.C., Chevret S., Hughes R.A., Annane D., Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2001;CD001798.
33. Haupt W.F., Recent advances of therapeutic apheresis in Guillain-Barré syndrome. Ther Apher 2000;4:271-274.
34. Finsterer J., Treatment of immune-mediated, dysimmune neuropathies. Acta Neurol Scand 2005;112:115-125.
35. Hughes R.A., Wijdicks E.F., Barohn R., Benson E. Cornblath D.R., Hahn A.F., Meythaler J.M., Miller R.G., Sladky J.T., Stevens J.C., Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter immunotherapy for Guillain-Barré syndrome: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2003;61:735-740.
36. The Guillain-Barré Syndrome Study Group, Plasmapheresis and acute Guillain-Barré syndrome. Neurology 1985;35:1096-1104.
37. Wollinsky K.H., Hülser P.J., Brinkmeier H., Aulkemeyer P., Bössenecker W., Huber-Hartmann K.H., Rohrbach P., Schreiber H., Weber F., Kron M., Büchele G., Mehrkens H.H., Ludolph A.C., Rüdel R., CSF filtration is an effective treatment of Guillain-Barré syndrome: a randomized clinical trial. Neurology 2001;57:774-780.
38. Dalakas M.C., Mechanisms of action of IVIg and therapeutic considerations in the treatment of acute and chronic demyelinating neuropathies. Neurology 2002;59(Suppl. 6):S13-21.
39. Kieser B.C., Hartung H.-P., Terapeutic strategies in the Guillain-Barré syndrome. Semin Neurol 2003;23:159.
40. Kabore R., Magy L., Boukhris S., Mabrouk T., Lacoste M., Vallat J.M., Contribution of corticosteroids to the treatment of pain in the acute phase of Guillain-Barré syndrome. Rev Neurol 2004;62:1194-1198.

41. Huhges R.A., Pritchard J., Hadden R.D., Pharmacological treatment other than corticoids, intravenous immunoglobulin and plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2013;2:CD0086630.
42. Chan L.Y., Tsui M.H., Leung T.N., Guillain-Barré syndrome in pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand 2004;83:319-325.

INFECȚII LA PACIENȚII CU INTERVENȚII NEUROCHIRURGICALE

Simona Alexandra Iacob, Gabriel Iacob

Intervențiile în neurochirurgie sunt apreciate în general ca „intervenții curate". [1-3]. Apariția infecțiilor nozocomiale la pacienții cu intervenții neurochirurgicale ca urmare a operației sau a unei proceduri invazive în cursul spitalizării, deși sunt rare, pot genera complicații severe, afectând calitatea vieții bolnavului. [4-12]. De asemenea, acest tip de infecții poate antrena la pacienții neurochirurgicali sechele algice, funcționale, neurologice, chiar deces, iar prin anvergura intervențiilor ulterioare, inclusiv în secțiile de Terapie Intensivă, crește costurile spitalizării. [1-10]

Infecțiile în intervențiile neurochirurgicale apar în special la vârste extreme (nou-născuți, sugari, bătrâni), cu o latență de 12 și 22 de zile și o frecvență variabilă. Frecvența față de ansamblul infecțiilor nozocomiale este <1%, dar în serviciile de Neurochirurgie infecțiile reprezintă între 1-10%, în funcție de tipul intervenției. Astfel, în fracturi ale bazei craniului cu fistulă LCR, infecțiile postoperatorii ajung la 10%, în tumori cerebrale 6%, în patologia vasculară 3%, iar în patologia spinală 0,72-4,1% (în funcție de diagnostic, de abordul utilizat, numărul nivelurilor spinale abordate, anvergura rahisintezelor efectuate etc.) [1,6-15]

Factorii de risc în infecțiile bolnavilor neurochirurgicali. [16-18]. Factorii de risc sunt numeroși, fiind legați de antecedentele pacientului, tipul de intervenție și alți factori externi.

a. Factori de risc ce țin de bolnav:

– obezitate, vârstă, imunodepresie (diabet, neoplazii, infecție HIV, terapii imunosupresoare inclusiv cu corticosteroizi);

– prezența de infecții concomitente (urinare, pulmonare, abdominale, cutanate, osteomielită);

– antecedente neurochirurgicale recente (<1 lună) corelate în special cu monitorizări invazive (ex., monitorizarea presiunii intracraniene la

pacienți cu traumatism craniocerebral grav); riscul depinde de integritatea barierei hematoencefalice, infecțiile apărând mai ales la bolnavi politraumatizați, cu fracturi ale bazei craniului și fistulă LCR (pacienți cu oto-, oro-, rinolicvoree).

b. Factori de risc ce țin de tipul de intervenție și echipa operatorie:

- operație în urgență: operațiile efectuate în regim de urgență cresc riscul de infecție de 2 ori, la fel pentru cazuri cronice, îndeosebi în cazul tumorilor cerebrale;
- necesitatea efectuării unui drenaj ventricular extern și durata menținerii acestuia crește riscul de infecții de 3 ori;
- tipul intervențiilor neurochirurgicale: intervențiile pentru tumori cerebrale, îndeosebi cele de bază de craniu, au risc de contaminare prin traversarea sinusurilor, abordul transoral; intervențiile stereotactice și cele minim invazive au risc minim;
- durata intervenției; riscul este crescut în operații de lungă durată (>4 ore), de mare anvergură, cu pierderi mari de sânge;
- tehnica chirurgicală uzitată: gesturi ample sau minim invazive microscopice, respectiv endoscopice, cu risc 0,6% comparativ cu 4% în cele clasice, în chirurgia circumferențială, cu hemostază deficitară;
- echipa operatorie: experiența și colaborarea, îndeosebi în cazul gesturilor multidisciplinare la același bolnav;
- respectarea protocolului preoperator, efectuarea profilaxiei preoperatorii.

c. Factori externi [19]:

- locul efectuării operațiilor și durata operațiilor constituie un factor major, cu creștere lineară a riscului: <2 ore risc 2,6%, la 2-4 ore risc 4%, >4 ore risc de 6,2%;
- condițiile de efectuare: numărul persoanelor din sala de operație, tipul de ventilație din sală;
- materialele utilizate: tipul de catetere folosite, folosirea implanturilor, a materialelor de osteosinteză, respectarea criteriilor tehnice în alegerea materialelor, calitatea materialelor de sutură;
- durata spitalizării, calitatea îngrijirilor postoperatorii, inclusiv efectuarea de investigații invazive ulterioare (puncții, infiltrații) numai în caz de necesitate și în condiții de asepsie.

Localizarea infecțiilor la pacienții neurochirurgicali. [1,3,10-11]. Infecțiile secundare pot să apară la locul intervenției (osteită de volet, supurații ale plăgii operatorii) sau la nivelul materialului implantat sau în profunzime (abces, empiem, cu meningită, ventriculită).

Concomitent cu aceste infecții pot să evolueze și infecții corelate cu spitalizarea (infecții de cateter, pneumonii de aspirație, sepsis etc.).

Etiologie. Etiologia este în funcție de efectuarea antibioprofilaxiei, de tipul operației și protocolul utilizat.

Infecțiile pot fi

- cu germeni Gram pozitivi (60-65%): *Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus aureus, Enterococcus faecalis, Streptococcus pneumoniae, Listeria monocytogenes;*
- cu germeni Gram negativi (30%-35%): *Neisseria meningococcus, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae* (19%-21%), *Enterobacter, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii, Serratia marcescens, Enterobacter cloacae, Propionibacterium acnes;*
- cu fungi: *Candida albicans* (rar la adulți, mai des la prematuri), *Criptococcus neoformans* la bolnavii imunodeprimați, *Histoplasma.*

În infecțiile precoce (în primele 10 zile): contaminarea este în general peroperatorie, se produce cu bacterii aerogene sau saprofite ale pielii: *Staphylococcus epidermis, Propionibacterium acnes.*

În infecțiile tardive (>1 lună): contaminarea este din mediu sau prin fistulă LCR, cu floră din rinofaringe și conductul auditiv extern.

Diagnosticul infecțiilor nozocomiale neurochirurgicale. [20]. Diagnosticul rapid este crucial, ținând cont că rata mortalității în infecțiile neurochirurgicale este ridicată (20%), iar evoluția este rapidă

Tablou clinic. Cuprinde:

– semne sistemice de infecție: febră, frisoane;

– semne neurologice: cefalee, alterarea stării de conștiență, sindrom meningeal (20-30%), semne de hidrocefalie;

– semne locale de infecție: căldură, roșeață, inflamație, fistulă LCR la locul intervenției;

– semne de infecții la distanță: endocardită, peritonită (în șunturile ventriculare), sindrom nefrotic etc.

De menționat că febra la pacienții neurochirurgicali poate să apară și din alte infecții asociate (tromboflebite, infecții urinare etc.). Totuși, febra, în absența altei surse de infecție, la pacienții cu intervenție neurochirurgicală recentă, este înalt sugestivă pentru infecție secundară intervenției chirurgicale. De asemenea, semnele meningeale pot să apară prin hemoragie intracerebrală post-intervenție.

Investigații paraclinice:

– CT sau RM cerebrală/spinală: utilă în a preciza un abces extradural, intracerebral/spinal, empiem subdural, o fistulă LCR.

– Puncția lombară/ventriculară inițială și în dinamică: cu control pentru celularitate, glicorahie, frotiu și cultură; de menționat că, une-

ori, modificările citologice în LCR pot să fie asociate chiar cu intervenția neurochirurgicală.

– Culturile LCR reprezintă investigația de bază în diagnostic. Totuși, în infecțiile post-traumatism cranian, o singură cultură cu un germen contaminant sau o cultură cu mai mulți germeni, concomitent, în lipsa modificărilor LCR și a febrei, trebuie privită cu rezerve. În același timp, culturile pozitive cu S. aureus, bacili Gram negativi și fungi sunt puternic sugestive pentru infecții secundare. De menționat că lipsa germenilor pe frotiu nu exclude infecția la acești bolnavi.

– Utilizarea PCR pentru a detecta ADN bacterian în LCR are o sensibilitate mai bună decât cultura LCR.

– Determinarea în LCR de B,D-glucan pentru Candida și galactomanan pentru Aspergillus crește șansa de diagnostic (sensibilitate și specificitate >95%).

– Creșterea lactatului în LCR >3,5-4,2 mmol/l sugerează meningita bacteriană (specificitate 98%, sensibilitate 88%).

– Hemoculturile, dacă sunt pozitive, sunt definitorii pentru diagnostic în contextul unui sepsis.

– Creșterea de procalcitonină >0,5 ng/ml are o specificitate de 100% în diferențierea meningitelor bacteriene de alte etiologii (sensibilitate 68%).

Tratament. Tratamentul etiologic cu antibiotice este inițial empiric și ulterior conform antibiogramei. [Tabelele I, II și III]

Principii:

– antibioticele trebuie să pătrundă în LCR, să fie bactericide, să fie date în doze maxime, să atingă concentrații adecvate în LCR; să nu fie neurotoxice (sunt contraindicate imipenem, metronidazol);

– tratamentul se începe empiric, după recoltarea probelor bacteriologice, în funcție de factorii de risc și alte elemente sugestive (frotiu, posibilitatea de contaminare cu flora cutanată, fistule deja existente etc.);

– administrarea trebuie să fie i.v. (bolus sau perfuzii i.v. prelungite); dozele se corelează cu disfuncțiile de organ și au în vedere pătrunderea dificilă a antibioticelor în LCR; controlul seric al unor antibiotice nefrotoxice (vancomicina) este util; de asemenea, determinarea concentrației minime inhibitorii (CMI) în LCR;

– durata tratamentului este conform ghidurilor, în general, 10-14 zile, iar pentru infecțiile cu bacili Gram negativi până la 21 de zile; dacă culturile LCR sunt repetat pozitive, tratamentul se extinde 10-14 zile după ultima cultură LCR pozitivă; empiemele, abcesele, ventriculitele pot necesita până la 6-8 săptămâni de tratament;

– terapia intraventriculară se utilizează la pacienții cu ventriculită sau meningită care nu au răspuns la terapia i.v.; în aceste cazuri, concentrațiile de antibiotice trebuie să depășească de 10-20 de ori CMI a germenului.

TABELUL I Terapia utilizată în infecții neurochirurgicale (conform 2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis) [21]

Germen	Antibiotic de prima alegere	Antibiotic alternativ
Staphylococcus aureus MS	Oxacilină	Vancomicină
Staphylococcus aureus MR	Vancomicină	Linezolid
Streptococcus pneumoniae CMI/penicilină <0,06 µg/ml	Penicilină G	Cefalosporine gen. III
Streptococcus pneumoniae CMI/penicilină >0,12 µg/ml	Cefalosporine gen. III +/- Vancomicină	Cefepim, Meropenem, Moxifloxacin
Stafilococi coagulazo-negativi	Oxacilină sau Vancomicină +/- Rifampicină	Linezolid, Daptomicină, Ciclofosfamidă (CTX) (în funcție de antibiogramă)
Propionibacterium acnes	Penicilină G	Vancomicină, cefalosporine gen. III, Daptomicină, Linezolid
Bacili Gram negativi	Cefotaxim, Ceftriaxonă	Aztreonam, fluorochinolone, CTX
Pseudomonas	Cefepim, Ceftazidim, Meropenem	Aztreonam, fluorochinolone
Bacili Gram negativi ESBL pozitivi	Meropenem	Cefepim sau fluorochinolone (Ciprofloxacin)
Acinetobacter	Meropenem	Colimicină
Candida	Amfotericină lipozomală	
Aspergillus	Voriconazol	
Fără germen izolat	Vancomicină + betalactamină anti-Pseudomonas (Meronem, Ceftazidim, Cefepim)	Aztreonam, Ciprofloxacin

TABELUL II Antibiotice utilizate în infecțiile neurochirurgicale la pacienții fără insuficiențe de organ (adulți) (conform 2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis) [21]

Antibiotic	Doza totală/zi (interval/ore)
Amfotericină lipozomală	3-5 mg/kg [24]
Fluconazol	400-800 mg [24]
Voriconazol	8 mg/kg [12]
Aztreonam	6-8 g [6-8]
Cefepim	6 g [8]
Ceftazidim	6 g [8]
Ceftriaxonă	4 g [12]
Ciprofloxacin	800-1 200 mg [8-12]
Moxifloxacin	400 mg/24 de ore
Linezolid	1 200 mg [12]
Vancomicină	30-60 mg/kg [8-12]
Oxacilină	12 g [4]
Penicilină G	24 mil [4]
Meropenem	6 g [8]
Rifampicină	600 mg [24]
CTX	10-20 mg/kg [6-12]

TABELUL III Antibiotice administrate intraventricular; doze la adult (conform 2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis) [21]

Antibiotic	Doza /zi
Amikacină	5-50 mg
Colimicină	10 mg
Daptomicină	2-5 mg
Tobramicină	5-20 mg
Vancomicină	5-20 mg

Tratamentul chirurgical trebuie asociat celui antibiotic: debridare, îndepărtarea sistemului de drenaj, a montajului de rahisinteză implicat, drenarea colecțiilor etc.

Profilaxie [Tabelul IV] [4,6,7,13,20]:
- utilizarea cateterelor intraventriculare impregnate cu antibiotic;
- rahisinteză în condiții traumatice sub protecție de antibiotice;
- asepsie, antisepsie riguroasă conform protocoalelor;
- antibioprofilaxie cu 30-60 de minute înaintea inciziei chirurgicale;
- pacienții cu fractură bazilară și fistulă LCR trebuie vaccinați antipneumococic.

TABELUL IV Profilaxia cu antibiotice în neurochirurgie (The Sanford Guide, Antimicrobial Therapy, 2017) [22]

Procedeu neurochirurgical	Antibiotic de primă alegere	Antibiotic alternativ
Chirurgie curată, non-implant	Cefazolină 1-2 g doză unică	Vancominină 1 g i.v., doză unică, Clindamicină 900 mg i.v., doză unică
Chirurgie curată, posibil contaminare (traversare de sinusuri, cavitate nazo-/orofaringiană)	Clindamicină 900 mg i.v., doză unică	Amoxicilină/Clavulanat 2 g i.v., doză unică

BIBLIOGRAFIE

1. Bellusse G.C., et al, Risk factors for surgical site infection in neurosurgery. Acta Paul Enferm 2015;28:1.
2. Deverick J.A., Surgical site infections. Infect Dis Clin North Am 2011;25(1):135-53.
3. Buang S.S., Haspani M.S., Risk factors for neurosurgical site infections after a neurosurgical procedure: a prospective observational study at hospital Kuala Lumpur. Med J Malaysia 2011;67(4):393-8.
4. O'Neill K.R., Smith J.G., et al, Reduced surgical site infections in patients undergoing posterior spinal stabilization of traumatic injuries using vancomycin powder. Spine J 2011;11(7):641-6.

5. Edwards J.R., Peterson K.D., et al, National Healthcare Safety Network (NHSN) report: data summary for 2006 through 2008, issued December 2009. Am J Infect Control 2009;37(10):785-805.
6. Korinek A.M., et al, Risk factors for neurosurgical site infections after craniotomy: a critical reappraisal of antibiotic prophylaxis on 4578 patients. Br J Neurosurg 2005;19(2):155-162.
7. Korinek A.M., et al, Risk factors for adult nosocomial meningitis after craniotomy: role of antibiotic prophylaxis. Neurosurgery 2006;59,126-133.
8. Chiang H.Y., Kamath A.S., et al, Risk factors and outcomes associated with surgical site infections after craniotomy or craniectomy. J Neurosurg 2014;120(2):509-21.
9. Sneh-Arbib O. Shiferstein A., et al, Surgical site infections following craniotomy focusing on possible post-operative acquisition of infection: prospective cohort study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2013;32(12):1511-16.
10. Lietard Cl., et al, Risk factors for neurosurgical site infection: an 18-month prospective survey. J Neurosurg 2008;109,729-34.
11. Olsen M.A., et al, Risk factors for surgical site infection in spinal surgery. J Neurosurg (spine 2) 2003;98,149-155.
12. Erman T., et al, Risk factors for surgical site infections in neurosurgery patients with antibiotic prophylaxis. Surg Neurol 2005(63),107-113.
13. van Ek B., et al, Antibiotic prophylaxis in craniotomy, a prospective double blind placebo controlled study. Scand J Infect Dis 1998;20,633-639.
14. Mcgirt M.J., Godil S.S., Reduction of surgical site infection in spine surgery: an opportunity for quality improvement and cost reduction. Spine J 2013;13(9):1030-1.
15. Lee J.H., Chun H.J., et al, Perioperative risk factors related to lumbar spine fusion surgery in Korean geriatric patients. J Korean Neurosurg Soc 2012;51(6):350-8.
16. Vaidya R., Carp J., et al, Lumbar spine fusion in obese and morbidly obese patients. Spine 2009;34(5):495-500.
17. Cloyd J.M., Acosta F.L. Jr, et al, Effects of age on perioperative complications of extensive multilevel thoracolumbar spinal fusion surgery. J Neurosurg Spine 2010;12(4):402-8.
18. Schwarzkopf R., Chung C., et al, Effects of perioperative blood product use on surgical site infection following thoracic and lumbar spinal surgery. Spine 2010;35(3):340-6.
19. Kim B.D., Hsu W.K., et al, Operative duration as an independent risk factor for postoperative complications in single-level lumbar fusion: an analysis of 4588 surgical cases. Spine 2014;39(6):510-20.
20. National Institute for Health and Clinical Excellence, Centre for Clinical Practice, Review consultation document, Review of Clinical Guideline (CG74), Prevention and treatment of surgical site infection, London (UK). National Institute for Health and Clinical Excellence, 2011, p. 53.
21. Tunkel A., Hasbun R., Bhimraj A., et al, 2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis. CID 2017 Mar;64,915 e34-65.
22. Gilbert D., Chambers H., Eliopoulos G., et al, The Sanford Guide, Antimicrobial Therapy, 47th ed. 2017. ISBN 978-1-944272-00-5.

INFECȚII ALE GLANDELOR ENDOCRINE

Dan Niculescu, Cătălina Poiană

Infecțiile glandelor endocrine au o frecvență redusă comparativ cu patologia autoimună sau tumorală. Totuși, există câteva afecțiuni endocrine de etiologie infecțioasă cu prognostic vital și funcțional rezervat. Acest capitol tratează infecțiile glandelor hipofiză, tiroidă și suprarenale. Nu s-au raportat infecții ale glandelor paratiroide. Patologia infecțioasă a hipotalamusului, pancreasului și gonadelor (ovare sau testicule), deși poate avea repercusiuni asupra funcției endocrine a acestor organe, este descrisă în capitole speciale.

INFECŢIILE GLANDEI HIPOFIZE

Infecțiile au o importanță minoră în cadrul patologiei hipofizare, care este dominată de adenoame. De altfel, până în prezent, în literatură au fost raportate mai puțin de 250 de cazuri. [1-5]. În majoritatea cazurilor manifestările sunt locale, fără semne generale de infecție.

Prima raportare a unui abces hipofizar are loc în anul 1848 [6], iar primul caz de infecție hipofizară pe fondul unui adenom apare în anul 1952. [7]. Pe serii largi de cazuri de abcese cerebrale, publicate între anii 1931-1969, nu se menționează decât un singur pacient cu abces hipofizar. [8]

Agenții etiologici identificați în infecțiile hipofizare sunt coci Gram pozitivi *(streptococi, stafilococi, pneumococi)*, cel mai adesea cu proveniență din cavitatea nazofaringiană, paraziți *(Toxoplasma gondii, Entamoeba histolytica, Pneumocystis jirovecii, Echinococcus)* sau fungi *(Aspergillus, Histoplasma)*. [9,10]. S-au raportat și câteva cazuri de infecție sifilitică sau tuberculoasă. [9]. Totuși, trebuie remarcat că într-o proporție semnificativă

de cazuri, din lichidul drenat chirurgical nu se obțin culturi sau colorații Gram pozitive [1-3], fapt care i-a făcut pe unii autori să considere că unele abcese hipofizare reprezintă de fapt o necroză aseptică a unui adenom hipofizar sau un chist de pungă Rathke. [1]

Accesul microorganismelor la nivel hipofizar are loc fie pe cale hematogenă, fie prin extensie directă de la o infecție de vecinătate, precum sinuzita sinusului sfenoid, meningita sau contaminarea unui traiect fistulos al lichidului cefalorahidian. [1]. În a doua situație, de multe ori, accesul este facilitat de o intervenție neurochirurgicală pentru adenom hipofizar sau craniofaringiom. [1,3]. Alți factori de risc implicați în patogenia abcesului hipofizar sunt reprezentați de prezența unei formațiuni tumorale preexistente, precum un adenom hipofizar [4,11,12], craniofaringiom [2] sau chist de pungă Rathke [4,13], ori prezența unei afecțiuni imunosupresive. [1]. Totuși, la aproximativ 50% din pacienți nu se poate identifica un factor precipitant, iar calea de însămânțare rămâne necunoscută. [1,2]

Examinarea histopatologică a lichidului drenat neurochirurgical arată de obicei prezența polimorfonuclearelor și a macrofagelor, iar uneori coloratia Gram arată prezența cocilor Gram pozitivi. [1]. În rarele cazuri soldate cu deces, autopsia relevă prezența puroiului delimitat de o membrană piogenă la nivel hipofizar, precum și semne de inflamație acută a structurilor vecine [8], iar în cazul unui adenom preexistent se pot vedea celulele specifice. [7]

Clinica pacienților cu infecție hipofizară este dominată de semne și simptome locale, de tipul celor provocate de un adenom hipofizar, ceea ce face de multe ori diagnosticul dificil. Astfel, cefaleea este simptomul cel mai frecvent, cu o prevalență de 70-90%. [1-3]. Alte manifestări clinice ce sunt atribuite efectului local inflamator și compresiv sunt panhipopituitarismul (50-84% din cazuri) [1-3] sau tulburările vizuale ce apar la 25-50% din cazuri. [1-3]. De remarcat că diabetul insipid apare la aproape 70% din cazuri [1], ceea ce poate fi util în diagnosticul diferențial cu adenomul hipofizar, în care este de obicei absent. Semnele generale de infecție, precum febra sau leucocitoza, apar la mai puțin de o treime din pacienți. [1,2]

Principala metodă paraclinică de diagnostic este examenul imagistic, de preferat rezonanța magnetică, care evidențiază o tumoră hipofizară chistică la toți pacienții. La peste 60% din cazuri se observă un aspect tipic, caracterizat printr-o masă sellară chistică sau parțial chistică, omogen hipointensă în semnal T1 și hiperintensă în semnal T2 și cu priză periferică la administrarea de Gadolinium. [1,14,15]. Desigur, și alte formațiuni chistice hipofizare prezintă astfel de caractere imagistice (chist de pungă Rathke, adenom chistic), dar, în general, acestea nu se asociază cu panhipopituitarism și, mai ales, diabet insipid. Pentru diagnosticul diferențial au fost propuse și alte achiziții de rezonanță magnetică, pre-

cum coeficientul aparent de difuzie, dar rolul acestora nu este clar definit datorită numărului mic de cazuri pe care au fost aplicate. [16,17]

Restul investigațiilor paraclinice au rolul principal în diagnosticarea complicațiilor și mai puțin în certificarea etiologiei formațiunii hipofizare descoperite imagistic. Astfel, testele hormonale standard pun în evidență hipopituitarismul, testul la deshidratare evidențiază diabetul insipid, iar campimetria computerizată poate atesta prezența unui sindrom de chiasmă optică. Așa cum am amintit anterior, hemograma evidențiază leucocitoză în mai puțin de o treime din cazuri.

Examenul histopatologic al lichidului drenat neurochirurgical ajută la diagnosticul postoperator.

Obiectivele terapeutice sunt eradicarea infecției și rezoluția complicațiilor. Metodele terapeutice actuale reușesc în majoritatea cazurilor eradicarea completă a infecției, fără recidivă și cu o mortalitate minimă. [1-3,18]. În ceea ce privește dispariția simptomatologiei (cel mai frecvent cefalee), a diabetului insipid și a panhipopituitarismului și recuperarea funcției vizuale, eficacitatea terapeutică este limitată. [1-3,18]

Principala metodă terapeutică este reprezentată de drenajul chirurgical al abcesului. [1-3,18]. Pe majoritatea seriilor ponderea tratamentului conservativ (doar antibiotic și tratament suportiv) nu depășește 15%. [1-3,18]. Această diferență nu se bazează pe eficacitate, ci pe faptul că majoritatea cazurilor sunt diagnosticate doar după intervenția neurochirurgicală pentru o masă chistică hipofizară.

Astfel, tratamentul aplicat majorității pacienților este reprezentat de antibiotic, ca parte a pregătirii preoperatorii pentru orice intervenție neurochirurgicală hipofizară, urmat de drenajul chirurgical al abcesului, de obicei prin abord transsfenoidal, și apoi tratament antibiotic intravenos timp de 2 săptămâni. În cazurile în care culturile din puroiul drenat sunt pozitive, tratamentul antibiotic postoperator trebuie adaptat la antibiogramă. Așa cum am menționat anterior, agentul infecțios implicat este identificat în mai puțin de 50% din cazuri [1-3], astfel încât antibioterapia postoperatorie este de multe ori empirică, cu cefalosporine. Tratamentul standard se însoțește de o mortalitate de 0-8% [1-3,18] și o rată de recurență de 0-18%. [1,2,18]. Cefaleea și tulburările vizuale se remit în aproape toate cazurile [1-3,18], în timp ce diabetul insipid și hipopituitarismul se rezolvă în 72% [1] și, respectiv, 14-28% [1,3] din cazuri.

Cazurile în care intervenția chirurgicală nu reface funcția hipofizară și hipotalamică necesită tratament substitutiv continuu.

Eficacitatea tratamentului conservativ este de 100%, pentru că sunt cazuri mai puțin grave (de obicei fără tulburări vizuale sau hipopituitarism), iar diagnosticul are la bază chiar eficiența tratamentului antibiotic (dispariția unei mase chistice hipofizare sub antibioterapie).

Fiind o afecțiune foarte rară, fără transmitere interindividuală, nu se pune problema prevenției colective. Având în vedere că majoritatea cazurilor survin după o intervenție neurochirurgicală transsfenoidală, este de presupus că diagnosticarea și tratarea corespunzătoare a sinuzitei sau a afecțiunilor imunosupresive ar putea preveni abcesul hipofizar.

INFECȚIILE GLANDEI TIROIDE

TIROIDITA ACUTĂ

Deși glanda tiroidă este foarte rezistentă la infecții, în rare cazuri ea poate dezvolta o afecțiune infecțioasă acută cu formarea unui abces. [19,20]. Agentul patogen poate fi orice bacterie, cel mai frecvent implicat fiind stafilococul auriu. [21]. S-au raportat și infecții cu Mycobacterium tuberculosis sau fungi, dar acestea sunt extrem de rare și au o evoluție mai puțin acută, comparativ cu formele piogene. [19]

Primele mențiuni legate de tiroidita acută au fost făcute de Kocher. Confirmarea bacteriologică, precum și înmulțirea numărului de cazuri raportate are loc la începutul secolului al XX-lea. [22,23]

Agentul patogen cel mai des întâlnit este un coc Gram pozitiv *(Staphylococcus aureus, Pneumococcus)*, dar s-au descris și cazuri datorate *Salmonellei* sau fungilor *(Coccidioides, Candida, Aspergillus, Histoplasma)*. [19,20]

Calea obișnuită de pătrundere a agentului patogen la nivel tiroidian este reprezentată de o fistulă între sinusul piriform faringian și glanda tiroidă, pe traiectul migrării corpului ultimobranhial (derivat din al patrulea arc branhial). [24,25]. O astfel de fistulă poate fi demonstrată prin mijloace imagistice în peste 90% din cazurile de tiroidită acută [21,24], iar afectarea cu precădere a lobului tiroidian stâng [24] se datorează faptului că pe partea dreaptă corpul ultimobranhial este frecvent atrofic. [19]. Este mai frecventă la copii și la sexul feminin. [21]

S-au descris și cazuri în care tiroida este însămânțată prin intermediul ductului tireoglos [26], prin soluție de continuitate la nivel tegumentar cervical [27], hematogen în caz de sepsis [28] sau în care nu există nici un factor de risc. [19]

Abcesul se formează chiar la nivelul glandei tiroide sau în imediata vecinătate, în funcție de traiectul fistulei care face legătura cu sinusul piriform. Indiferent de locul de apariție a infecției, aceasta se extinde an-

terior printre mușchii anteriori ai gâtului pentru a forma un abces între aceștia și tegument. [21]

Pacientul cu tiroidită acută prezintă atât semne locale, cât și manifestări generale. Pacientul acuză durere severă la nivel cervical anterior, de obicei unilateral, în loja tiroidiană stângă. [27]. Durerea se accentuează la palpare sau deglutiție și iradiază înspre faringe sau ureche. [19,20]. La locul dureros se observă semnele clasice de inflamație, iar dacă nu se intervine abcesul se poate exterioriza spontan. [27]. Starea generală este adesea alterată, cu febră și frisoane. Pacienții cu tiroidită acută sunt eutiroidieni. [19,20]

Paraclinic se observă leucocitoză și creșterea semnificativă a vitezei de sedimentare a hematiilor, iar funcția tiroidiană este în limite normale. De obicei, ecografia relevă abcesul tiroidian și adenopatia laterocervicală satelită. Rareori este nevoie de o tomografie computerizată pentru precizarea cu acuratețe a raporturilor de vecinătate ale abcesului. Scintigrafia tiroidiană arată o zonă de captare redusă la nivelul abcesului, dar ea este utilizată doar atunci când se pune problema diferențierii de o tiroidită subacută. Rolul cel mai important al examenelor imagistice este evidențierea fistulei dintre sinusul piriform și lobul tiroidian stâng. Se poate apela la un tranzit faringoesofagian cu sulfat de bariu sau o substanță de contrast iodată. [20,21]. [Tabelul I]

Confirmarea diagnosticului se face prin examenul bacteriologic al secreției obținute prin puncție aspirativă sau drenaj chirurgical. Pentru a beneficia de o antibioterapie țintită, se recomandă efectuarea antibiogramei din lichidul extras. [19]

Diagnosticul este în cele mai multe cazuri clinic, astfel încât nu sunt necesare explorări paraclinice complexe. Examenul bacteriologic are, în general, doar rol de confirmare, materialul necesar fiind obținut simultan cu primul gest terapeutic. Diagnosticul este ușor de stabilit, dar uneori, mai ales în primele faze ale bolii, manifestările clinice pot simula o tiroidită subacută. În rare cazuri, un cancer anaplazic poate mima tiroidita acută. [29]

Obiectivele terapeutice sunt rezolvarea infecției tiroidiene localizate, cu îmbunătățirea stării generale și prevenția recurenței. [19,21]. Principalul gest terapeutic este drenajul chirurgical al abcesului, posibil sub anestezie locală, care duce la ameliorarea semnificativă, imediată a simptomatologiei. [19-21,27]. Totuși, pentru prevenția unor episoade ulterioare de tiroidită acută, este necesară eliminarea chirurgicală a fistulei sinusului piriform sub anestezie generală. [21,30]. După drenaj se instituie tratament antibiotic empiric, iar apoi în funcție de rezultatul antibiogramei. [19-21]

Cu tratament chirurgical (drenajul abcesului și îndepărtarea fistulei) și antibiotic prognosticul este excelent, cu dispariția simptomatologiei locale și generale, păstrarea funcției tiroidiene și absența recidivelor.

TABELUL I Diagnosticul diferențial între principalele forme de tiroidită

	Caracteristica	Tiroidita acută	Tiroidita subacută	Tiroidita cronică
	Etiologie	**Infecțioasă (bacteriană)**	**Infecțioasă (virală)**	**Autoimună**
Istoric	Infecție recentă de căi respiratorii superioare	Nu	Da	Nu
	Episoade anterioare similare	Da	Da	Nu
	Afecțiuni autoimune	Nu	Nu	Da
Examen clinic	Stare generală alterată	Da	Nu	Nu
	Febră	100%	54%	Nu
	Semne și simptome de tireotoxicoză	Nu	47%	Nu
	Durere la palpare și deglutiție	100%	77%	Nu
	Localizarea durerii	Stânga	Bilateral	–
	Eritem tegumentar	83%	Nu	Nu
Laborator	Leucocitoză	57%	25-50%	Nu
	VSH crescută (>30 mm/h)	100%	85%	Nu
	Funcție tiroidiană	Normală	Tireotoxicoză	Hipotiroidism
Imagistică	Ecografie	Abces	Aspect caracteristic	Aspect caracteristic
	Radioiodocaptare	Normală	Mult scăzută	Normală/Scăzută
	Scintigrafie ^{131}I	Zonă rece în lobul afectat	–	Captare neomogenă
	Fistulă a sinusului piriform	Da	Nu	Nu
FNAB	Material purulent, bacterii	100%	Nu	Nu
	Limfocite, macrofage	Nu	100%	Infiltrat limfoplasmocitar
Evoluție clinică	Ameliorare sub glucocorticoizi	Tranzitor	100%	Nu
	Ameliorare după drenaj	100%	Nu	Nu

FNAB – fine-needle aspiration biopsy (puncție aspirativă cu ac subțire); VSH – viteza de sedimentare a hematiilor.

TIROIDITA SUBACUTĂ

Tiroidita subacută, cunoscută și sub numele de tiroidită granulomatoasă, cu celule gigante sau De Quervain, este o afecțiune inflamatorie nesupurativă a glandei tiroide, considerată a fi provocată, direct sau indirect, de o infecție virală. Modificările patologice tipice acestei afecțiuni au fost descrise pentru prima dată de Fritz De Quervain în 1904. [21]. A fost asociată pentru prima oară cu o infecție virală în 1952. [31]

Etiologia tiroiditei subacute este cel mai probabil virală, agenții incriminați fiind *virusurile urlian, Coxsackie, gripal, echovirusurile* sau *adenovirusurile*. [32,33]. Această suspiciune, a unei cauze virale, provine din identificarea virusului în specimenele recoltate prin biopsie tiroidiană sau din demonstrarea în ser a unor titruri în creștere ale anticorpilor antivirali la pacienți cu tiroidită subacută, dar fără alte semne ale unei afecțiuni virale specifice. [32,34]

Tiroidita subacută urmează de obicei unei infecții virale de tract respirator superior. Incidența este de aproximativ 5 cazuri la 100 000 de locuitori/an. [35]. Este mai frecventă la femeile cu vârsta între 40 și 50 de ani [35,36] și la persoanele cu HLA-Bw35. [37,38]. Deși unele studii sugerează o incidență mai mare a bolii primăvara [32] sau vara [36], similar cu vârful de incidență a unor infecții virale, alte studii au găsit că tiroidita subacută apare cu aceeași frecvență în toate anotimpurile. [35]. Nu se asociază cu boli autoimune. [35]

Nu se cunoaște mecanismul prin care infecția virală duce la distrugere foliculară. În primele faze ale bolii apar apoptoza celulelor foliculare și pierderea integrității foliculilor. [32,33]. În consecință, se eliberează în circulație tireoglobulină, tiroxină și alte fragmente iodinate de tireoglobulină care se găsesc în coloid. [32,33]. De obicei, cantitățile sunt suficient de mari pentru a fi detectate biochimic în ser și a determina tireotoxicoză. [32]. În această fază a bolii, datorită distrucției celulelor foliculare, tiroida este hipofuncțională, fapt ce se reflectă într-o radioiodocaptare scăzută sub 5%. [32,34]. După epuizarea cantităților preformate de hormoni tiroidieni stocați în coloid, în condițiile în care tiroida nu și-a reluat funcția, apare hipotiroidismul. După 6-12 luni de la debut foliculii își recapătă integritatea, tiroida devine funcțională, iar testele hormonale arată eutiroidismul. [32-34]

Macroscopic, tiroida este mărită focal, unilateral sau bilateral, și aderentă la structurile din jur. Microscopic, foliculii sunt dezorganizați, cu fragmentarea membranei bazale și infiltrați cu mononucleare. Leziunea histopatologică caracteristică tiroiditei subacute este foliculul complet distrus, în care coloidul central este înconjurat de celule gigante multinucleate [39], de unde și denumirea alternativă de tiroidită cu celule gigante. Acestea provin cel mai probabil din fuziunea macrofagelor și conțin vezicule fagocitare cu coloid. În evoluția bolii acestea se transformă în granuloame, ce pot fi observate pe un fond de fibroză și infiltrat inflamator. Către final, granuloamele, fibroza și infiltratul inflamator dispar și sunt înlocuite cu țesut tiroidian normal. [21,32]

Boala debutează cu o fază prodromală, în care pacientul acuză astenie fizică, mialgii, faringită, febră și care reprezintă, cel mai probabil, manifestările infecției virale de căi respiratorii superioare. [34]. Apare apoi o tumefacție în regiunea tiroidiană însoțită de simptomul cardinal al tiroiditei subacute, durerea intensă, atât spontană, cât și la palpare, deglutiție

sau mișcarea capului. [32,35]. Durerea poate iradia către mandibulă sau ureche. [35]. La palpare, tiroida este mărită, de consistență crescută. Tegumentele supraiacente pot fi calde și chiar eritematoase. [32]. Aproximativ 50% din pacienți asociază simptome tipice de tireotoxicoză (palpitații, transpirații, scădere ponderală) [34], dar fără oftalmopatie Graves. În evoluția naturală simptomatologia locală se ameliorează treptat, pe durata câtorva luni. [32,34]. Hipertiroidismul diminuează și el spontan, fiind urmat în majoritatea cazurilor de hipotiroidism, cu durata de 4-6 luni. Între 5 și 25% din pacienți rămân cu hipotiroidism permanent. [34,35]. Interesant, rata de hipotiroidism permanent este mai mare la cei tratați cu glucocorticoizi. [35]. După episodul inițial, simptomele locale și în special durerea reapar în 2-4% din cazuri. [34,35]

Tabloul paraclinic variază în funcție de faza bolii. Inițial se constată creșterea semnificativă a vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH) [34], uneori chiar peste 100 mm/h, și a proteinei C reactive [40], care certifică inflamația tiroidiană importantă și creșterea tireoglobulinei serice datorată distrucției foliculare. [32].

Diagnosticul de tiroidită subacută este greu de susținut în condițiile unei VSH normale. În majoritatea cazurilor nu se constată leucocitoză [32], iar anticorpii anti-tireoperoxidază (ATPO) sunt negativi. [32]. Atunci când sunt crescuți, reflectă probabil un răspuns autoimun tranzitor contra unei proteine aflate în mod normal în partea apicală a celulelor foliculare și care, prin distrucție tisulară, este eliberată în circulație și intră în contact cu sistemul imun. [33]. Titrul acestora nu se corelează cu severitatea bolii. [21]. Dozările hormonale merg în paralel cu radioiodocaptarea. Inițial, în faza de eliberare a depozitelor hormonale preformate în circulație, pacientul este tireotoxic. Hormonul tireostimulant (TSH) este nedetectabil, iar tiroxina liberă (freeT4) și triiodotironina (T3) sunt crescute. [32,33]. Radioiodocaptarea este scăzută caracteristic sub 5%. Ecografia arată arii intens hipoecogene, neomogene, imprecis delimitate unilateral sau bilateral, care pot mima o afecțiune autoimună. Aceste zone sunt însă avasculare sau foarte slab vascularizate la examenul Doppler [41], ceea ce ajută la tranșarea diagnosticului. [Fig. 1]. După epuizarea depozitelor hormonale preformate, pacientul devine eutiroidian și apoi hipotiroidian. În ultima fază a bolii, odată cu dispariția fenomenelor inflamatorii și refacerea arhitecturii tiroidiene normale, pacientul redevine eutiroidian (TSH, freeT4, T3 în limite normale), iar radioiodocaptarea crește compensator în condițiile refacerii depozitelor hormonale intratiroidiene. [32,33]. [Fig. 2]. Puncția aspirativă cu ac subțire este rareori necesară în diagnosticul tiroiditei subacute.

În majoritatea cazurilor diagnosticul pozitiv se bazează pe tabloul clinic sugestiv, VSH crescută, dozări hormonale sugestive pentru hipertiroidism, radioiodocaptare mult scăzută și aspect ecografic sugestiv.

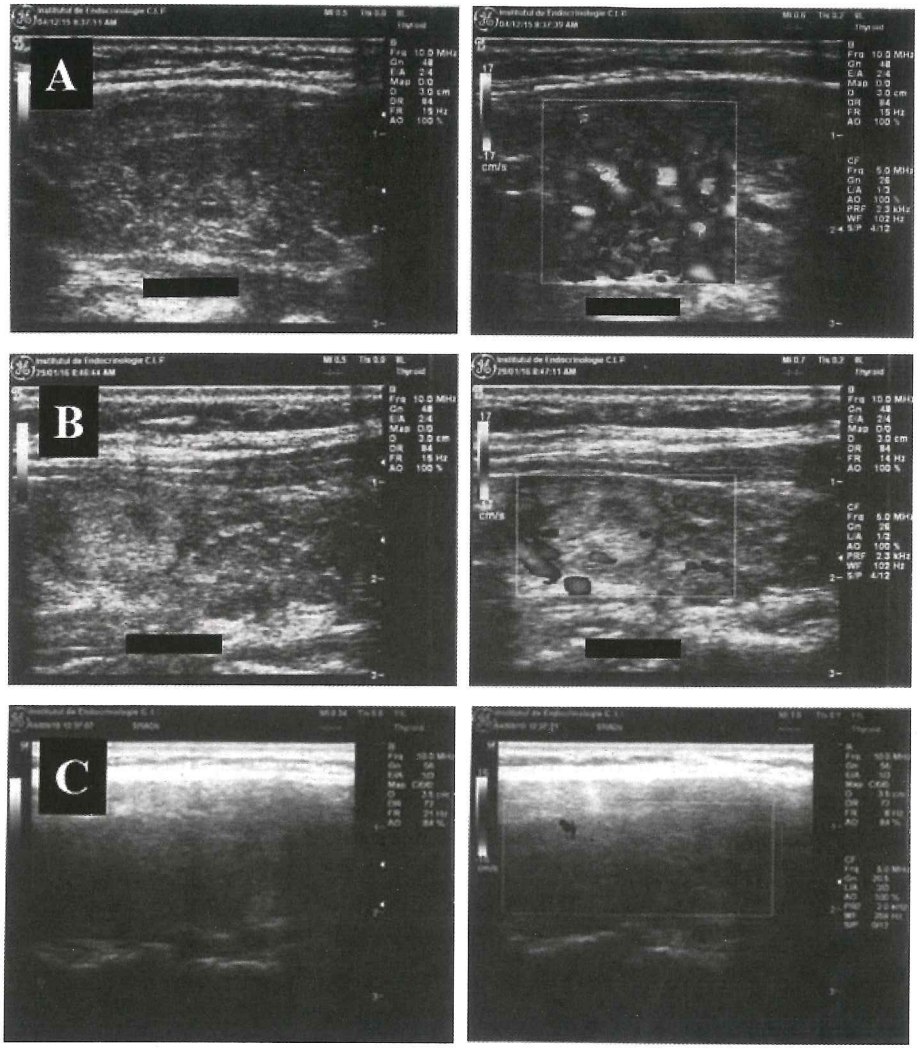


Fig. 1. Aspectul ecografic (panoul de sus) și examenul Doppler (panoul de jos) la un pacient cu boală Basedow *(A)*, tiroidită cronică *(B)* sau tiroidită subacută *(C)*. În toate cele trei cazuri apectul ecografic este neomogen, hipoecogen. Circulația evidențiată la examenul Doppler este crescută în boala Basedow și tiroidita cronică și absentă/mult scăzută în tiroidita subacută.

Diagnosticul diferențial al tiroiditei subacute se bazează pe două componente: durerea cervicală intensă și disfuncția tiroidiană. Astfel, la debut, tiroidita subacută trebuie diferențiată de alte cauze de durere la nivel cervical anterior: tiroidita acută, hemoragia într-un nodul tiroidian preexistent sau cancerul tiroidian agresiv, infiltrativ. [32]. În diagnosticul diferențial al disfuncției tiroidiene intră toate formele de tireotoxicoză sau hipotiroidism.

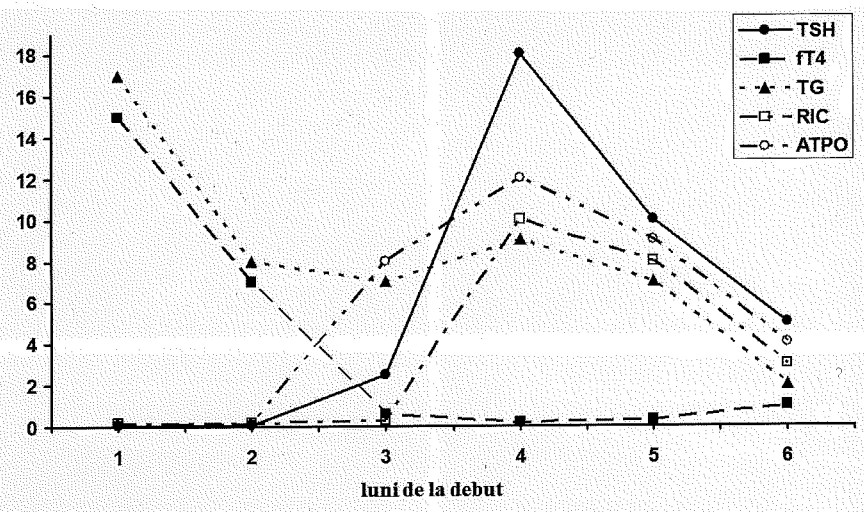


Fig. 2. Evoluția TSH-ului (mU/l), tiroxinei libere (ng/dl), a tireoglobulinei (ng/ml), radioiodocaptării (%) și a anticorpilor anti-tireoperoxidază (mU/l) într-un caz tipic de tiroidită subacută, cu recuperarea completă a funcției tiroidiene.

Tiroidita subacută este una din puținele afecțiuni tiroidiene cu evoluție spontană spre vindecare cu restitutio ad integrum. Astfel, în majoritatea cazurilor tratamentul are ca obiectiv ameliorarea simptomatologiei locale (în special durerea) și generale (hipertiroidismul și hipotiroidismul tranzitor). Simptomele locale și sindromul inflamator general se combat cu antiinflamatorii nesteroidiene (AINS), care sunt eficiente în majoritatea cazurilor. În cazul în care durerea este severă sau nu cedează la AINS, se poate administra prednison, în doză de 30-40 mg/zi. [32-34]. Răspunsul la corticoterapie este spectaculos, durerea putând ceda complet în 24 de ore. Acest tip de răspuns poate fi folosit și ca test diagnostic. Doza inițială de glucocorticoizi se administrează pe durata a 1-2 luni și apoi se scade treptat. Hipertiroidismul este în general ușor și se tratează cu betablocante, de preferință propranolol, care are și avantajul blocării conversiei periferice a T4 în T3. Tratamentul se întrerupe după normalizarea valorilor freeT4. [32-34]. Nu se administrează antitiroidiene de sinteză, nici derivați de tiouree și nici derivați de imidazol, deoarece hipertiroidismul din tiroidita subacută apare prin distrucție tisulară și eliberarea depozitelor de hormoni deja sintetizați și nu prin hiperproducție hormonală. În faza de hipotiroidism se poate administra levotiroxină, dacă simptomatologia necesită acest lucru. Trebuie reținut însă faptul că celulele foliculare au nevoie de TSH pentru a se reface, iar o doză supresivă de levotiroxină poate prelungi acest proces. [32]

Nu se aplică metode individuale sau colective de prevenție a tiroiditei subacute. Având în vedere că, în multe cazuri, aceasta survine după o infecție virală de căi respiratorii, este de presupus că scăderea incidenței virozelor respiratorii ar preveni apariția tiroiditei subacute.

INFECȚIILE GLANDELOR SUPRARENALE

Glandele suprarenale pot suferi infecții bacteriene *(Mycobacterium tuberculosis, Neisseria meningitidis),* infecții fungice *(Histoplasma, Criptococcus)* sau virale *(Cytomegalovirus).* În țara noastră sunt rare, dar la nivel mondial reprezintă principala cauză de insuficiență suprarenală primară ***(boală Addison).*** [42,43]

Din punct de vedere clinic, pe lângă semnele și simptomele specifice, pacienții cu infecții ale glandelor suprarenale pot prezenta manifestările insuficienței suprarenale primare, dacă procesul infecțios a distrus peste 90% din masa corticosuprarenalei. [42,43]. Acestea nu diferă cu nimic de manifestările întâlnite în boala Addison de etiologie autoimună, forma cea mai frecventă în țara noastră. Similar, evaluarea paraclinică este superpozabilă. [Tabelul I]

TABELUL I. Caracteristicile clinice și paraclinice ale insuficienței suprarenale

Simptome
Astenie fizică
Anorexie
Greață
Semne
Scădere ponderală
Hiperpigmentare
Hipotensiune, în special ortostatică
Vărsături
Paraclinic
Hiperpotasemie
Anemie normocromă, normocitară
Modificări ECG secundare hiperpotasemiei
Test de stimulare la ACTH (Synacthen)
ACTH plasmatic crescut
Explorări imagistice (CT/RMN abdominală)

ACTH – adrenocorticotrop hormon; CT – tomografie computerizată; ECG – electrocardiogramă; RMN – rezonanță magnetică.

Tratamentul bolii Addison de etiologie infecțioasă are două particularități: *1)* instituirea precoce a tratamentului poate duce la ameliorarea/dispariția insuficienței suprarenale și *2)* medicația tuberculostatică (rifampicina) sau fungicidă (ketoconazolul) influențează secreția și metabolismul cortizolului, putând precipita o criză addisoniană.

Tratamentul substitutiv se face similar celui din insuficiența suprarenală de cauză autoimună. Substituția glucocorticoidă se face cu hidrocortizon, în doză de 15-25 mg/zi, de obicei împărțită în 2-3 prize. Dozele exacte se stabilesc în funcție de răspunsul clinic și curba cortizolemiei. În cazul țării noastre, în care disponibilitatea hidrocortizonului nu este continuă, se poate apela la prednison, 5 mg/zi, în priză unică matinală. Substituția mineralocorticoidă se face cu fludrocortizon, 0,1 mg/zi, în priză unică matinală. Monitorizarea terapiei se face cu ajutorul evaluării tensiunii arteriale și al electroliților serici. Se poate apela și la concentrația reninei plasmatice. Substituția cu androgeni suprarenali (dehidroepiandrosteron) rămâne controversată. Indiferent de etiologia insuficienței suprarenale, în cazul unui stres (infecție intercurentă, efort fizic intens, intervenție chirurgicală), doza de cortizol trebuie crescută corespunzător. [42]

Prognosticul insuficienței suprarenale este în general bun, cei cu o cauză autoimună având o supraviețuire care se apropie de cea a populației generale și ducând o viață normală. La pacienții cu boală Addison de cauză infecțioasă supraviețuirea depinde nu doar de tratamentul substitutiv, ci și de evoluția și tratamentul infecției.

TUBERCULOZA SUPRARENALĂ

Deși prevalența tuberculozei este crescută în țara noastră, ea este responsabilă de o proporție mică de cazuri de insuficiență suprarenală, probabil acest lucru datorându-se tratamentului antituberculos. Prima descriere a bolii Addison, în 1855, a fost făcută pe pacienți cu tuberculoză suprarenală. [44]

Infecția tuberculoasă a glandelor suprarenale apare prin diseminarea hematogenă, bilaterală, din alt focar, cel mai adesea pulmonar. [43]. Este prezentă la aproximativ 6% din pacienții cu tuberculoză activă. [45]. Rareori infecția se manifestă doar la nivel suprarenal. În primii 2 ani de la infecție, glandele suprarenale sunt mărite și conțin modificările tuberculoase clasice: granuloame epitelioide și cazeum. Dacă nu se instituie tratamentul specific tuberculostatic, suprarenalele se fibrozează, devin atrofice, iar calcificările apar în peste 50% din cazuri. [46]

Suspiciunea diagnostică se ridică atunci când la un pacient cu insuficiență suprarenală dovedită sau cu infecție tuberculoasă activă extraadrenală explorarea imagistică abdominală arată modificări sugestive. Studiile

tomografice [47], de rezonanță magnetică [48] sau tomografie cu emisie de pozitroni [49] demonstrează, în cazurile de tuberculoză suprarenală dovedită, leziuni bilaterale la 90% din pacienți, mărirea de volum a suprarenalelor la peste 95% din pacienți, lipsa unui contur clar definit la 50-60% și acumularea periferică de substanță de contrast la 50-80%. Suprarenalele pot fi mărite de volum și în cazul unei tuberculoze pulmonare active fără implicare suprarenală, probabil datorită sindromului inflamator generalizat. [50,51]. În aceste cazuri, glandele suprarenale revin la dimensiunile normale cu tratament tuberculostatic.

Tratamentul tuberculozei suprarenale nu are particularități față de tuberculoza cu alte localizări. Deși este foarte probabil că tratamentul precoce previne insuficiența suprarenală sau o oprește în stadii incipiente în cazurile clar constituite, funcția suprarenală nu se reface odată cu vindecarea infecției. [46]

Prognosticul este bun. Tratamentul tuberculostatic este eficace în vindecarea infecțioasă, iar tratamentul substitutiv permite pacienților să ducă o viață aproape normală.

SINDROMUL WATERHOUSE-FRIDERICHSEN

Sindromul Waterhouse-Friderichsen reprezintă hemoragia intrasuprarenală datorată unei septicemii severe, cel mai adesea meningococică. Este o formă fulminantă de insuficiență suprarenală, cu mortalitate foarte mare (>90%). [52]

Deși microorganismul cel mai frecvent incriminat este *Neisseria meningitidis*, sindromul a fost raportat pentru o multitudine de agenți patogeni: *Pseudomonas aeruginosa, Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae.* [46,53]

Tratamentul depinde de recunoașterea rapidă a sindromului și tratamentul intensiv al șocului septic și al insuficienței suprarenale.

INFECŢIILE FUNGICE ALE SUPRARENALELOR

Infecțiile fungice reprezintă o cauză rară de insuficiență suprarenală. De obicei apar la persoane imunocompromise, precum infecția HIV-SIDA, post-transplant, vârstnici. [46,54]

Practic, toți fungii importanți clinic, cu excepția Candida, pot determina insuficiență suprarenală. Microorganismele implicate cel mai frecvent sunt *Histoplasma capsulatum, Paracoccidioides, Cryptococcus, Pneumocystis, Blastomyces.* [42,46]

Implicarea suparenală are multe similitudini cu infecția tuberculoasă: glandele suprarenale sunt mărite prin formarea de granuloame și necroză cazeoasă, semnele de infecție fungică sistemică sunt evidente, iar vindecarea este urmată de calcificări suprarenale. [42,46]. Tratamentul cu antifungice duce la ameliorarea semnificativă a insuficienței suprarenale cauzate de criptococ, dar nu și a celei apărute în contextul histoplasmozei sau paracocidioidozei.

INFECȚIA CU CYTOMEGALOVIRUS A SUPRARENALELOR

Cytomegalovirusul este o cauză foarte rară de insuficiență suprarenală, care apare doar la pacienții imunocompromiși. [54,55]. Infecția suprarenală determină un proces inflamator cu zone de necroză și hemoragie și incluziuni celulare caracteristice. [46,54]. Tratamentul cu ganciclovir poate duce la vindecarea infecției și dispariția insuficienței suprarenale. [56]

BIBLIOGRAFIE

1. Liu F., Li G., Yao Y., Yang Y., Ma W., Li Y., Chen G., Wang R., Diagnosis and management of pituitary abscess: experiences from 33 cases. Clin Endocrinol (Oxf) 2011;74(1):79-88.
2. Vates G.E., Berger M.S., Wilson C.B., Diagnosis and management of pituitary abscess: a review of twenty-four cases. J Neurosurg 2001;95(2):233-41.
3. Wang L., Yao Y., Feng F., Deng K., Lian W., Li G., Wang R., Xing B., Pituitary abscess following transsphenoidal surgery: the experience of 12 cases from a single institution. Clin Neurol Neurosurg 2014;124:66-71.
4. Jain K.C., Varma A., Mahapatra A.K., Pituitary abscess: a series of six cases. Br J Neurosurg 1997;11(2):139-43.
5. Ciappetta P., Calace A., D'Urso P.I., De Candia N., Endoscopic treatment of pituitary abscess: two case reports and literature review. Neurosurg Rev 2008;31(2):237-46; discussion 246.
6. Heslop T., A case of hypertrophy with abscess of the pituitary body. Dublin Quart J.M. 1848;6:466.
7. Whalley N., Abscess formation in a pituitary adenoma. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1952;15(1):66-7.
8. Mohr P.D., Hypothalamic-pituitary abscess. Postgrad Med J 1975;51(597):468-71.
9. Melmed S., Kleinberg D., Pituitary Masses and Tumors. In Melmed S., Polonsky K.S., Reed Larsen P., Kronenberg H.M. (eds.), Williams Textbook of Endocrinology, 12th ed. Elsevier/Saunders, Philadelphia, 2011, p. 229-290.
10. Coculescu M., Moroşan M., Echinococcus granulosus in the Pituitary Gland. Acta Endocrinol 2006;2(3):381-381.
11. Hatiboglu M.A., Iplikcioglu A.C., Ozcan D., Abscess formation within invasive pituitary adenoma. J Clin Neurosci 2006;13(7):774-7.
12. Jaiswal A.K., Mahapatra A.K., Sharma M.C., Pituitary abscess associated with prolactinoma. J Clin Neurosci 2004;11(5):533-4.
13. Thomas N., Wittert G.A., Scott G., Reilly P.L., Infection of a Rathke's cleft cyst: a rare cause of pituitary abscess. Case illustration. J Neurosurg 1998;89(4):682.
14. Kabuto M., Kubota T., Kobayashi H., Takeuchi H., Nakagawa T., Kodera T., MR imaging and CT of pituitary abscess: case report and review. Neurol Res 1996;18(6):495-8.

15. Sabbah P., Bonardel G., Herve R., Marjou F., Hor F., Pharaboz C., Bauduceau B., CT and MRI findings in primitive pituitary abscess: a case report and review of literature. J Neuroradiol 1999;26(3):196-9.
16. Takayasu T., Yamasaki F., Tominaga A., Hidaka T., Arita K., Kurisu K., A pituitary abscess showing high signal intensity on diffusion-weighted imaging. Neurosurg Rev 2006;29(3):246-8.
17. Takao H., Doi I., Watanabe T., Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in pituitary abscess. J Comput Assist Tomogr 30(3):514-6.
18. Zhang X., Sun J., Shen M., Shou X., Qiu H., Qiao N., Zhang N., Li S., Wang Y., Zhao Y., Diagnosis and minimally invasive surgery for the pituitary abscess: a review of twenty nine cases. Clin Neurol Neurosurg 2012;114(7):957-61.
19. Brent G.A., Davies T.F., Hypothyroidism and Thyroiditis. In Melmed S., Polonsky K.S., Reed Larsen P., Kronenberg H.M. (eds.), Williams Textbook of Endocrinology, 12th ed. Elsevier/Saunders, Philadelphia, 2011, p. 406-439.
20. Lal G., Clark O.H., Thyroiditis. In Clark O.H., Duh Q.-Y., Kebebew E. (eds.), Textbook of Endocrine Surgery, 2nd ed. Elsevier/Saunders, Philadelphia, 2005, p. 34-43.
21. Iida F., Sugenoya A., Thyroiditis: Acute, Subacute, Hashimoto's and Riedel's. In Clark O.H., Duth Q.-Y. (eds.), Textbook of Endocrine Surgery, I. W.B. Saunders, Philadelphia, 1997, p. 33-38.
22. Lane W.M., Acute Suppurative Thyroiditis: Presentation of Two Cases. J Natl Med Assoc 1934;26(2):63-5.
23. Gilman P.K., Acute suppurative thyroiditis. Cal State J Med 1921;19(7):294-5.
24. Miyauchi A., Matsuzuka F., Kuma K., Takai S., Piriform sinus fistula: an underlying abnormality common in patients with acute suppurative thyroiditis. World J Surg 14(3):400-5.
25. Lucaya J., Berdon W.E., Enriquez G., Regas J., Carreno J.C., Congenital pyriform sinus fistula: a cause of acute left-sided suppurative thyroiditis and neck abscess in children. Pediatr Radiol 1990;21(1):27-9.
26. Kawanaka M., Sugimoto Y., Suehiro M., Fukuchi M., Thyroid imaging in a typical case of acute suppurative thyroiditis with abscess formation due to infection from a persistent thyroglossal duct. Ann Nucl Med 1994;8(2):159-62.
27. Badiu C., Patologia chirurgicală a tiroiditelor. În Badiu C., Stănescu B. (eds.), Chirurgie endocrină cervicală, I. Edit. Academiei Române, București, 2005, p. 201-209.
28. Cabizuca C.A., Bulzico D.A., de Almeida M.H., Conceição F.L., Vaisman M., Acute thyroiditis due to septic emboli derived from infective endocarditis. Postgrad Med J 2008;84(994):445-6.
29. Stănescu B., Miron R., Badiu C., Anaplastic Carcinoma of the Thyroid Mimicking Acute Thyroiditis. Acta Endocrinol 2007;3(4):493-502.
30. Yolmo D., Madana J., Kalaiarasi R., Gopalakrishnan S., Kiruba Shankar M., Krishnapriya S., Retrospective case review of pyriform sinus fistulae of third branchial arch origin commonly presenting as acute suppurative thyroiditis in children. J Laryngol Otol 2012;126(7):737-42.
31. Fraser R., Harrison R.J., Subacute thyroiditis. Lancet 1952;1(6704):382-6.
32. Mandel S.J., Reed Larsen P., Davies T.F., Thyrotoxicosis. In Melmed S., Polonsky K.S., Reed Larsen P., Kronenberg H.M. (eds.), Williams Textbook of Endocrinology, 12th ed. Elsevier/Saunders, Philadelphia, 2011, p. 362-405.
33. Guimaraes V.C., Subacute and Riedel's Thyroiditis. In Jameson J.L., De Groot L.J. (eds.), Endocrinology Adult and Pediatric, 6th ed. Elsevier/Saunders, Philadelphia, 2010, p. 1595-1606.
34. Pearce E.N., Farwell A.P., Braverman L.E., Thyroiditis. N Engl J Med 2003;348(26):2646-5.
35. Fatourechi V., Aniszewski J.P., Fatourechi G.Z.E., Atkinson E.J., Jacobsen S.J., Clinical features and outcome of subacute thyroiditis in an incidence cohort: Olmsted County, Minnesota, study. J Clin Endocrinol Metab 2003;88(5):2100-5.
36. Martino E., Buratti L., Bartalena L., Mariotti S., Cupini C., Aghini-Lombardi F., Pinchera A., High prevalence of subacute thyroiditis during summer season in Italy. J Endocrinol Invest 1987;10(3):321-3.
37. Nyulassy S., Hnilica P., Buc M., Guman M., Hirschová V., Stefanovic J., Subacute (de Quervain's) thyroiditis: association with HLA-Bw35 antigen and abnormalities of the complement system, immunoglobulins and other serum proteins. J Clin Endocrinol Metab 1977;45(2):270-4.
38. Tamai H., Goto H., Uno H., Sasazuki T., Kuma K., Hayashi Y., Matsubayashi S., HLA in Japanese patients with subacute (De Quervain's) thyroiditis. Tissue Antigens 1984;24(1):58-9.
39. Prajapati S., Hernandez-Prera J.C., Putting All the Pieces Together: Clinical, Macroscopic and Microscopic Characteristics of Subacute Thyroiditis. Head Neck Pathol 2019;13(2):231-234.
40. Pearce E.N., Bogazzi F., Martino E., Brogioni S., Pardini E., Pellegrini G., Parkes A.B., Lazarus J.H., Pinchera A., Braverman L.E., The prevalence of elevated serum C-reactive protein levels in inflammatory and noninflammatory thyroid disease. Thyroid 2003;13(7):643-8.

41. Hiromatsu Y., Ishibashi M., Miyake I., Soyejima E., Yamashita K., Koike N., Nonaka K., Color Doppler ultrasonography in patients with subacute thyroiditis. Thyroid 1999;9(12):1189-93.
42. Chung T.-T., Grossman A.B., Clark A.J.L., Adrenal Insufficiency. In Jameson J.L., De Groot L.J. (eds.), Endocrinology Adult and Pediatric, 6th ed. Elsevier/Saunders, Philadelphia, 2010, p. 1853-1863.
43. Stewart P.M., Krone N.P., Adrenal Cortex. In Melmed S., Polonsky K.S., Reed Larsen P., Kronenberg H.M. (eds.), Williams Textbook of Endocrinology, 12th ed. Elsevier/Saunders, Philadelphia, 2011, p. 479-544.
44. Pearce J.M.S., Thomas Addison (1793-1860). J R Soc Med 2004;97(6):297-300.
45. Lam K.Y., Lo C.Y., A critical examination of adrenal tuberculosis and a 28-year autopsy experience of active tuberculosis. Clin Endocrinol (Oxf) 2001;54(5):633-9.
46. Upadhyay J., Sudhindra P., Abraham G., Trivedi N., Tuberculosis of the adrenal gland: a case report and review of the literature of infections of the adrenal gland. Int J Endocrinol 2014;2014:876037.
47. Guo Y.-K., Yang Z.-G., Li Y., Ma E.-S., Deng Y.-P., Min P.-Q., Yin L.-L., Hu J., Zhang X.-C., Chen T.-W., Addison's disease due to adrenal tuberculosis: contrast-enhanced CT features and clinical duration correlation. Eur J Radiol 2007;62(1):126-31.
48. Zhang X.-C., Yang Z.-G., Li Y., Min P.-Q., Guo Y.-K., Deng Y.-P., Dong Z.-H., Addison's disease due to adrenal tuberculosis: MRI features. Abdom Imaging 33(6):689-94.
49. Koh S.A., Addison's disease due to bilateral adrenal tuberculosis on 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography computed tomography. Infect Dis Rep 2018;10(2):7773.
50. Laway B.A., Khan I., Shah B.A., Choh N.A., Bhat M.A., Shah Z.A., Pattern of adrenal morphology and function in pulmonary tuberculosis: response to treatment with antitubercular therapy. Clin Endocrinol (Oxf) 2013;79(3):321-5.
51. Keleştimur F., Göktaş Z., Gülmez I., Unlühizarci K., Bayram F., Ozesmi M., Güven M., Tutuş A., Low dose (1 microg) adrenocorticotropin stimulation test in the evaluation of hypothalamo-pituitary-adrenal axis in patients with active pulmonary tuberculosis. J Endocrinol Invest 2000;23(4):235-9.
52. Vella A., Nippoldt T.B., Morris J.C., Adrenal hemorrhage: a 25-year experience at the Mayo Clinic. Mayo Clin Proc 2001;76(2):161-8.
53. Adem P.V., Montgomery C.P., Husain A.N., Koogler T.K., Arangelovich V., Humilier M., Boyle-Vavra S., Daum R.S., Staphylococcus aureus sepsis and the Waterhouse-Friderichsen syndrome in children. N Engl J Med 2005;353(12):1245-51.
54. Chiriță Cătălina, Insuficiența adrenală. În Poiană Cătălina (red.), Adrenala, 1st ed. Edit. Ars Docendi, București, 2013:87-122.
55. Nassoro D.D., Mkhoi M.L., Sabi I., Meremo A.J., Lawala P.S., Mwakyula I.H., Adrenal Insufficiency: A Forgotten Diagnosis in HIV/AIDS Patients in Developing Countries. Int J Endocrinol 2019;2019:1-9.
56. Akin L., Kurtoglu S., Kendirci M., Akin M.A., Kardas F., Primary adrenal failure due to viral infection in an infant. Eur J Pediatr 2010;169(7):887-9.

INFECȚII OCULARE

Maria-Alexandra Malciolu-Nica, Radu-Alexandru Malciolu, Mioara-Laura Macovei

GENERALITĂȚI

Infecțiile oculare pot fi benigne sau pot avea efecte devastatoare, cu consecințe atât vizuale, cât și vitale.

În funcție de localizare, infecțiile oculare pot fi împărțite în:

I. Infecțiile polului anterior: keratite, conjunctivite, keratoconjunctivite.

II. Infecții intraoculare: uveite (anterioare, intermediare, posterioare), endoftalmite (exogene, endogene).

III. Infecții ale țesutului moale din jurul globului ocular: celulita preseptală, celulita orbitară, afecțiuni ale sistemului lacrimal, zoster oftalmic, chalazion.

Principalele simptome ale infecțiilor oculare sunt: ochiul roșu, durerea/disconfortul, secrețiile mucoase/seromucoase/mucopurulente și vederea încețoșată. [1]

Ochiul roșu este un semn clinic frecvent întâlnit în patologia oftalmologică. Apare în infecțiile oculare de suprafață, cum ar fi conjunctivita, dar și în patologii amenințătoare pentru vedere. „Ochiul roșu" este reprezentat de hiperemie conjunctivală, chemozis hemoragic sau hemoragie subconjunctivală.

Deoarece aspectul clinic al ochiului roșu este prezent în mai multe afecțiuni oculare, dintre care unele sunt urgențe oftalmologice, în practică se impune ca diagnosticul diferențial să fie rapid efectuat. [Tabelul I]

În fața diagnosticului clinic de ochi roșu aceste semne și simptome ne pot orienta către un diagnostic și o abordare terapeutică de urgență, care poate salva vederea pacientului. Dar, pentru aceasta trebuie să nu etichetăm orice ochi roșu ca fiind conjunctivită. [2]

TABELUL I Semne și simptome asociate diagnosticului clinic de „ochi roșu" prezente în afecțiuni care reprezintă urgențe oftalmologice

Semne și simptome	Atac acut de glaucom	Uveită	Ulcer cornean
Ochi roșu	+	+	+
Durere	+++ (cefalee + vărsături)	+	++
Vărsături	+	-	-
Secreții	-	-	++
AV	Scăzută	Moderat scăzută	Scăzută
TIO (hipertonie digitală)	Crescută >50 mmHg	Normal sau scăzută (crescută în uveita herpetică sau sindromul Posner-Schlossman)	Normal
Pupilă	Semimidriază fixă	Mioză	Normal
Edem cornean	+++	+	++ (defect cornean/ iris herniat în plagă)
Adâncimea CA	Redusă (chiar contact iridocornean)	Normal	Normal
Fotofobie	+	++	+

CA – cameră anterioară; TIO – tensiune intraoculară; AV – acuitate vizuală.

INFECȚII DE POL ANTERIOR

CONJUNCTIVITELE

Conjunctiva este o membrană transparentă ce învelește globul ocular pe fața anterioară până la limbul cornean (conjunctiva bulbară) și îmbracă fața posterioară a pleoapelor (conjunctiva tarsală), plicaturându-se în fundurile de sac. Este o structură foarte bine vascularizată, cu un sistem limfoid bine dezvoltat. Membrana conjunctivală are rol protector și de regenerare. Prin prezența celulelor goblet sintetizează stratul mucos al filmului lacrimal, menținând o lubrifiere constantă a suprafeței oculare. Conjunctiva poate fi afectată atât prin dezechilibrul mecanismelor de protecție locală (corticosteroizi administrați local, diabet, HIV/SIDA), cât și prin diseminarea unor agenți patogeni de la nivelul unor focare inflamatorii din apropiere (infecții dentare, otice, tract respirator).

CONJUNCTIVITE BACTERIENE

Definiție. Este o inflamație conjunctivală de cauză bacteriană, autolimitantă în 70% din cazuri. Speciile bacteriene cel mai frecvent întâlnite sunt: *Staphylococcus epidermidis* și *aureus*, dar și *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella lacunata.*

Manifestări clinice. Pacientul prezintă hiperemie conjunctivală (înroșirea ochiului), disconfort ocular (senzație de corp străin, arsură), dureri la mișcarea globilor oculari, edem palpebral, secreții mucopurulente, deschiderea dificilă a pleoapelor dimineața. Debutul poate fi monocular, însă după 1-3 zile conjunctivita se bilateralizează. Acuitatea vizuală este normală (dacă nu este interesată corneea).

În conjunctivitele stafilococice sau streptococice secreția purulentă poate determina formarea de pseudomembrane.

Diagnostic de laborator. Nu se recomandă de rutină, însă este necesar în cazul conjunctivitelor nou-născutului apărute în prima lună post-partum. Examenul microbiologic constă în recoltarea secreției conjunctivale (separat cu 2 tampoane sterile), efectuarea de frotiuri colorate Gram (descrierea PMN și a microorganismelor prezente), însămânțarea pe medii de cultură. Examenul microbiologic se recomandă și la gravide și post-partum în perioada de lactație, în conjunctivitele cu evoluție de peste 7 zile sub tratamentul de primă intenție. [3]

Diagnostic diferențial. Se face cu: conjunctivita virală, conjunctivita alergică (vernală, atopică).

Tratament. Igienă locală riguroasă, cu ser fiziologic și comprese sterile (îndepărtarea secrețiilor).

Tratament etiologic: antibioticul de primă intenție este cloramfenicolul, 1 picătură la 2 h prima zi, apoi 1 picătură × 4/zi până la sterilizarea secreției, sau fluorochinolone (moxifloxacin 0,5%, levofloxacin 0,5%). Dacă nu răspunde la tratament, fie se modifică antibioticul, fie se oprește tratamentul 24-48 h și se efectuează investigații bacteriologice. [3]

Profilaxie: pentru a evita transmiterea, se recomandă folosirea individuală a prosopului și pernei.

Forme particulare ale conjunctivitei bacteriene:

Conjunctivita gonococică a adultului. Se prezintă frecvent unilateral, cu manifestări hiperacute – chemozis important, secreție abundentă, adenopatie preauriculară. Transmiterea are loc frecvent pe cale exogenă.

Investigațiile bacteriologice evidențiază prezența speciei *Neisseria gonorrhoeae* (pe medii speciale, geloză chocolat și Thayer-Martin).

În lipsa tratamentului, evoluția poate fi gravă, până la afectare corneană și perforație, cu apariția endoftalmitei.

Tratament: igiena locală riguroasă cu ser fiziologic steril și comprese sterile; simptomatice cu administrare locală (cicloplegice în caz de afectare corneană).

Antibiotic cu administrare sistemică: ceftriaxonă 1 g intramuscular, doză unică, sau spectinomicină 2 g intramuscular, doză unică.

Antibiotic cu administrare locală: ciprofloxacin 0,3%, bacitracină unguent sau unguent cu eritromicină 0,5%, 1 aplicație la 1-2 ore. [2,3]

Conjunctivita gonococică a nou-născutului. Inocularea fătului se realizează în urma pasajului pelvigenital.

Debutul este la 2-3 zile de la naștere. La examenul clinic se descriu: edem important palpebral, chemozis, hiperemie conjunctivală, secreție purulentă verzuie, pot apărea membrane sau pseudomembrane. Boala prezintă 3 stadii:

– *infiltrație:* congestie, edem, secreție mucopurulentă;

– *pioree:* secreție purulentă abundentă, cu risc de afectare corneană și perforație;

– *regresie:* reducerea edemului palpebral, chemozisului și a secreției purulente.

Diagnostic: se realizează pe baza tabloului clinic și se coroborează cu examenul de laborator. Se recoltează secreție conjunctivală pentru examen microscopic (colorații Gram și Giemsa – identificarea germenului și a celularității) și culturi. În cazul unui diagnostic incert se poate efectua PCR din produsul patologic.

Tratament:

– Curativ: administrare sistemică de cefalosporină generația a III-a, asociată cu administrare locală de colir cu cloramfenicol sau acid fusidic. [3,4]

– Profilactic: lavaj unic palpebral și în sacul conjunctival cu poliodină 2,5%; aplicare unică cu eritromicină unguent 0,5% sau nitrat de argint 1%. Mama trebuie să fie diagnosticată și tratată 7 zile prenatal.

– Preventiv: 25-50 mg/kg benzilpenicilină, administrare unică, i.m.

– Igiena oculară trebuie realizată cu prudență pentru a nu leza corneea.

Conjunctivita cu incluziuni a adultului. Agentul etiologic este *Chlamydia trachomatis.*

Manifestări clinice: fotofobie, epifora, edem palpebral și conjunctival, foliculi conjunctivali, secreții moderate, adenopatie preauriculară, care pot fi asociate cu uretrită/cervicită.

Diagnosticul de laborator constă în efectuarea de frotiu (colorație Giemsa), determinarea anticorpilor specifici din secreții oculare, teste de imunofluorescență.

Tratament:

– Local: instilații zilnice cu antiseptic ocular (poliodină 2,5-5%).

– General: azitromicină, doză unică 1 000 mg, sau doxiciclină 100 mg × 2/zi, timp de 7 zile. Se tratează concomitent și partenerul, pentru a evita reinfecția. [3]

CONJUNCTIVITE VIRALE

Conjunctivita cu adenovirus

Este cea mai frecventă conjunctivită. Poate fi sporadică, în focare colective (spital, școală, piscină) sau mici epidemii. Este foarte contagioasă, deoarece virusul este capabil să supraviețuiască pe suprafețe uscate mai multe săptămâni. Transmiterea se realizează pe cale respiratorie sau prin utilizarea comună a unor obiecte de uz personal (prosop, batistă).

Este o conjunctivită foliculară bilaterală, asociată cu adenopatie preauriculară.

Se descriu mai multe *forme clinice:*

– ***Conjunctivita foliculară Beal:*** are caracter epidemic, frecventă la adulți. Se manifestă prin hiperemie conjunctivală, chemozis, foliculi conjunctivali tarsali, adenopatie preauriculară.

Tratamentul constă în administrarea locală de soluții antiseptice, comprese reci palpebrale.

– ***Febra adenofaringoconjunctivală*** are caracter epidemic și endemic. După o perioadă de incubație de 5-6 zile, are loc alterarea stării generale, care se însoțește de febră, mialgii, cefalee, astenie, adenopatie locoregională. Evoluția este lent favorabilă timp de 2-3 săptămâni.

– ***Keratoconjunctivita epidemică*** are o perioadă de incubație de 2-14 zile, cu contagiozitate crescută. Pacientul prezintă edem palpebral, adenopatie preauriculară, lăcrimare, disconfort ocular și uneori scăderea acuității vizuale.

Examenul biomicroscopic vizualizează hiperemie conjunctivală intensă, chemozis, foliculi conjunctivali, discrete hemoragii petesiale, secreții seromucoase până la pseudomembrane. Scăderea vederii apare când este interesată și corneea, prin apariția keratitei punctate superficiale sau a unor infiltrate discrete subepiteliale.

Investigațiile paraclinice nu sunt necesare. Se apelează la ele atunci când pacientul nu răspunde la tratament, evoluția este nefavorabilă sau când avem un dubiu privind diagnosticul. În aceste situații, se recomandă: efectuarea de frotiuri din secrețiile oculare, colorație Giemsa, pe care se evidențiază celularitatea (mononucleate în infecții virale, polimorfonucleate în infecții bacteriene).

Eventual, dacă este posibil, investigații de biologie moleculară. În prezent există un test rapid de screening, ce detectează antigenul adenoviral din secreția lacrimală (durata: 10 minute).

Diagnosticul diferențial se face cu:

• *Conjunctivita hemoragică acută* este cauzată de enterovirusuri sau virus Coxsackie. Are debut acut, cu vindecare în 1-2 săptămâni. Hemoragiile conjunctivale sunt caracteristice.

• *Conjunctivita cu virus Herpes simplex* este o conjunctivită foliculară, frecvent unilaterală.

• În unele infecții sistemice, cum ar fi varicela, rujeola, se poate asocia conjunctivita foliculară.

Tratament: rezoluție spontană în 2-3 săptămâni, însă pentru reducerea simptomatologiei și a disconfortului ocular se pot utiliza: comprese reci palpebrale, lacrimi artificiale, lavaj local cu ser fiziologic steril și comprese sterile.

Corticosteroizii topici sunt indicați doar în prezența infiltratelor subepiteliale și a membranelor conjunctivale, sub observația medicului oftalmolog.

În cazul suspicionării unei suprainfecții bacteriene, se recomandă antibioterapie topică, cu spectru larg.

Se recomandă folosirea individuală a prosopului și pernei. Se impune izolarea la domiciliu a pacienților care lucrează în servicii publice. Pacientul este considerat contagios până dispar epifora și hiperemia. [2,3,4]

Conjunctivita cu Molluscum contagiosum

În cadrul infecției cu Molluscum contagiosum, care afectează copiii între 2-4 ani, poate apărea o conjunctivită cronică. Din acest motiv, trebuie examinată cu atenție linia genelor, pentru a nu omite o leziune tip molluscum.

Din punct de vedere clinic, pacientul prezintă o conjunctivită unilaterală cu disconfort și epifora. Examenul biomicroscopic pune în evidență o leziune albă, cerată, la baza genelor, asociată cu hiperemie și foliculi conjunctivali. În cazul pacienților imunodeprimați, pot apărea și multiple leziuni nodulare cutanate, confluente. Conjunctivita poate evolua în timp spre keratită punctată și, în stadii finale, către pannus (vascularizația corneei).

Tratament: leziunile sunt autolimitante la pacienții imunocompetenți. Dacă este necesar, se pot efectua intervenții chirurgicale în scop cosmetic sau pentru reducerea reacției conjunctivale. [3]

KERATITELE INFECȚIOASE

Corneea este o structură complexă, transparentă, cu rol protector, ce reprezintă 2/3 din puterea optică a ochiului. Corneea este avasculară, nutriția ei fiind realizată de către umoarea apoasă pe fața posterioară și

filmul lacrimal pe fața anterioară. Este cea mai bine inervată structură din organism, deservită de ramura 1 a nervului trigemen; de aceea, leziunile corneene se manifestă prin durere și epifora. Corneea are 5 straturi: epiteliu, membrana Bowman, stroma, descemet, endoteliu. Epiteliul cornean este foarte rezistent la pasajul microorganismelor, datorită prezenței legăturilor strânse intercelulare (formate din hemidesmozomi), filmului lacrimal ce conține enzime antimicrobiene și fenomenului de clipire. Toate acestea împiedică atașarea microorganismelor și supraviețuirea lor pe suprafața corneei. Apariția oricărui dezechilibru al acestor factori duce la penetrarea microorganismelor și afectarea corneei.

Afectarea corneană se manifestă prin semne superficiale și profunde.

Semne superficiale:

– eroziuni punctate epiteliale (evidențiate prin colorarea cu fluoresceină sub lumina albastru cobalt),
– keratită punctată epitelială,
– infiltrate subepiteliale,
– filamente epiteliale,
– edem epitelial,
– neovascularizație corneană,
– pannus.

Semne profunde:

– infiltrate intrastromale,
– ulcer cornean,
– vascularizație intracorneană,
– cute în descemet,
– rupturi în descemet,
– descemetocel,
– perforare corneană,
– hipopion steril (reacție inflamatorie a camerei anterioare fără perforare) sau hipopion infecțios (perforare corneană, endoftalmită).

Infecția corneană este o urgență oftalmologică, ce poate progresa rapid spre perforare, în absența tratamentului.

Există mai mulți ***factori de risc*** implicați în apariția keratitelor: traumatismele (chirurgicale, accidentale), portul lentilelor de contact, lagoftalmia, exoftalmia (keratita de expunere), diabetul, sindromul de ochi uscat, distrofiile/degenerescențele corneene.

Anamneza trebuie să precizeze debutul și durata bolii, prezența factorilor de risc.

Tabloul clinic constă în durere oculară, ochi roșu, fotofobie, scăderea acuității vizuale.

La ***examenul biomicroscopic*** se observă hiperemie perikeratică, secreție mucopurulentă/purulentă, edem cornean difuz, reacție inflamatorie la nivelul camerei anterioare, infiltrat inflamator, defect epiteli-

al (frecvent localizat central), cu evoluție spre keratoliză (ulcer cornean). [3,6]

KERATITE BACTERIENE

Reprezintă 65-90% din cazurile de keratită infecțioasă.

Etiopatogenie. Microorganisme cu penetrabilitate doar prin corneea afectată: *Staphylococcus* spp., *Streptococcus pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa* – cel mai frecvent implicat în keratitele determinate de portul lentilelor de contact.

Microorganisme cu penetrabilitate prin corneea indemnă: *Haemophilus influenzae, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis.*

Microorganisme rar implicate: *fungi, Acanthamoeba, Nocardia, microsporidii.*

Investigații paraclinice. Constau în:

– Microscopie confocală: este o investigație noninvazivă, ce permite vizualizarea detaliilor intracorneene, inclusiv în corneea neclară. Eficacitatea metodei este maximă în infecțiile cu Acanthamoeba, fungi, Nocardia și microsporidii. Nu se recomandă diagnosticul doar pe baza microscopiei confocale, ci coroborarea cu examenul microbiologic (microscopie și culturi), care a rămas în continuare gold standard pentru diagnosticarea infecțiilor oculare.

– Examenul microbiologic constă în efectuarea de frotiuri și culturi din produsele biologice recoltate. În cazul infiltratelor stromale, se efectuează: biopsie corneană (lamelară). Alte prelevate: raclaj cornean, secreții conjunctivale, dar și lentilele de contact și soluția lor de prezervare.

Tratament. Se recomandă internarea pacienților necomplianți, singuri, în imposibilitatea de a-și administra tratamentul sau în cazul unui agent patogen ce determină necroză stromală până la subțierea corneei, cu risc de perforare. În astfel de cazuri este necesară administrarea tratamentului local din oră în oră și urmărirea frecventă a pacientului.

Întreruperea portului de lentile de contact.

Inițial, se recomandă *monoterapie,* eficientă împotriva patogenilor comuni, cu toxicitate oculară minimă și o penetranță intraoculară crescută: fluorochinolone (ciprofloxacin 0,3%, ofloxacin 0,3%, moxifloxacin 0,3%) 1-2 picături pe oră, după 24-48 h se administrează 1 picătură la 4 h.

Dacă pacientul se prezintă într-un stadiu avansat și sever al keratitei, se poate iniția *biterapie fortificată,* cu cefalosporină (generațiile I, II, III) 5% (sau vancomicină) și gentamicină 1,5% (sau tobramicină) 1 picătură la oră, timp de 24-48 h, apoi reduse conform răspunsului terapeutic, pe parcursul a 10-14 zile.

Midriaticele (ciclopentolat 1%, atropină 1%) reduc durerea prin reducerea spasmului ciliar și previn formarea de sinechii iriene posterioare.

Corticosteroizii: utilizarea lor în keratite este controversată. Este documentat faptul că ei reduc inflamația și cresc confortul ocular, însă, pe termen lung, nu îmbunătățesc prognosticul vizual. S-a demonstrat că steroizii împiedică reepitelizarea și stimulează replicarea unor microorganisme, ca: fungi, Herpes simplex, mycobacterii. Majoritatea medicilor oftalmologi nu administrează terapia cu steroizi până când pacientul nu este sub tratament antibiotic cel puțin 48-72 h, iar în cazul unei lize stromale importante, se recomandă temporizarea acestora.

În cazuri severe se recomandă administrarea sistemică de antibiotice.

Dacă s-a instalat liza stromală se recomandă administrarea unei tetracicline pentru efectul ei de anticolagenază: doxiciclină 100 mg × 2/zi, sau aplicarea unei lentile de contact terapeutice.

În cazul în care după 24-48 h răspunsul la tratament este satisfăcător, se recomandă continuarea tratamentului 10-14 zile, cu reducerea treptată a terapiei. Dacă nu răspunde bine la tratament, se recomandă continuarea investigației microbiologice de laborator și schimbarea tratamentului în funcție de antibiogramă. [3,6]

KERATITE VIRALE

Keratita herpetică

Keratita herpetică este o infecție oculară, cel mai frecvent unilaterală, importantă, ce poate duce la orbire. Este determinată de virusul Herpes simplex 1. Primoinfecția are loc de obicei în copilărie, iar HSV1 rămâne cantonat în ganglionii nervilor senzitivi. În condiții de imunodepresie se reactivează și migrează pe traiectul nervilor afectați, unde determină recurență. Infecția oculară este determinată de virusul Herpes cantonat pe ramul oftalmic al nervului trigemen.

Keratita herpetică poate fi clasificată în: epitelială, stromală, endotelială sau mixtă. Diagnosticul de keratită herpetică este un diagnostic clinic, stabilit în urma examinării biomicroscopice a corneei și colorării cu fluoresceină sub lumina albastru cobalt, ce evidențiază un ulcer dendritic epitelial (leziune specifică). Pentru un diagnostic etiologic de certitudine se pot efectua, în prezent, investigații de biologie moleculară (PCR din leziunile corneene).

Se descriu mai multe tipuri de keratită herpetică:

• ***Keratita herpetică epitelială*** se manifestă prin fotofobie, disconfort ocular, vedere neclară, epifora.

La examenului biomicroscopic, se evidențiază: hiperemie conjunctivală perikeratică, keratită punctată superficială sau stelată și reducere a sensibilității corneene. Leziunile corneene confluează, formând un ulcer dendritic, frecvent localizat central. Caracteristica ulcerului dendritic este prezența butonilor terminali. Keratita se poate asocia cu un edem subiacent difuz, tensiune intraoculară crescută. Dacă nu este tratat la timp, ulcerul cornean se poate suprainfecta sau vindeca, lăsând o cicatrice corneană.

Diagnosticul diferențial al keratitei herpetice epiteliale se face cu: keratita bacteriană, keratita cu Acanthamoeba (apare cel mai frecvent la purtătorii de lentile de contact), eroziunea corneană și keratopatia toxică asociată lentilelor de contact.

Tratament:

– acyclovir oral 400 mg × 5/zi, 10 zile, sau acyclovir oftalmic 3% 1 aplicație × 5/zi, timp de 10 zile;

– lubrifiere corneană și coliruri reepitelizante;

– în ulcerațiile persistente se pot administra antibiotice topice pentru prevenirea suprainfecției;

– monitorizarea tensiunii intraoculare și administrarea unui colir pentru reducerea acesteia (betablocante sau inhibitori de anhidrază carbonică, nu prostaglandine).

Atenție! Nu se recomandă administrarea de corticoizi topici în keratitele epiteliale.

• ***Keratita herpetică disciformă*** este o endotelită herpetică cu etiologie controversată: unii autori susțin că apare secundar virulenței directe a virusului herpetic, alți autori că are origine autoimună/reactivă la antigenele virale.

Se manifestă prin: vedere încețoșată, disconfort ocular și epifora. La examenul biomicroscopic se observă o zonă de edem stromal, precipitate keratice, cute descemetice, inel stromal (Wessely) format din complexe imune Ag-Ac. Se asociază cu o creștere a tensiunii intraoculare și reducerea sensibilității corneene.

Tratamentul aplicat are scopul de a reduce inflamația și procesul de cicatrizare.

Inițial, se administrează corticosteroizi topici (prednisolon 1% sau dexametazonă 0,1%) în paralel cu terapia antivirală orală, timp de cel puțin 4 săptămâni. Dacă se asociază cu boala epitelială, se recomandă temporizarea administrării de corticosteroizi topici sau, în funcție de severitate, înlocuirea lor cu ciclosporină 0,05%.

• ***Keratita stromală necrozantă.*** Este o afecțiune rară, secundară replicării active virale la nivel stromal.

Se manifestă prin: liză și necroză stromală, cu opacifiere interstițială, reacție inflamatorie intensă a camerei anterioare. Evoluează agresiv către perforare sau cicatrizare, cu leucom cornean vascularizat.

Tratament. Acyclovir oral și, în stadii severe, refacerea chirurgicală a integrității corneene. [3,6]

Keratita din herpesul zoster oftalmic

Virusul varicelozosterian determină primoinfecția (varicela), după care rămâne latent în ganglionii nervilor și, prin reactivare, determină zona zoster a ramului oftalmic al nervului trigemen. Afectarea oculară apare în 50-70% dintre cazuri, cu manifestări acute și complicații post-infecție. Afectarea oculară constă în vezicule palpebrale, conjunctivită foliculară, rar ulcer dendritic sau uveită. Apare la pacienții cu vârsta peste 60 de ani sau la imunodeprimați.

Din punct de vedere *clinic,* pacientul prezintă cefalee, febră, hiperestezie cutanată în teritoriul inervat de ramul oftalmic al nervului trigemen (unilateral, pe scalp, frunte, pleoapă, aripa nazală, respectând linia mediană). După 2 zile apare erupția veziculară: vezicule cu conținut inițial clar, apoi turbid.

La nivel ocular, se descriu vezicule palpebrale, edem palpebral, conjunctivită foliculară, episclerită/sclerită nodulară sau difuză.

Keratita se manifestă prin hipoestezie corneană, leziuni pseudodendritice (fără butoni terminali), infiltrate numulare stromale, keratită disciformă (poate evolua în lipsa tratamentului până la keratită stromală necrozantă).

Alte manifestări clinice constau în keratouveită, nevrită optică, ocluzie vasculară, necroză retiniană acută, paralizia nervilor cranieni (nervul cranian III – cel mai frecvent afectat).

În forma cronică se constituie keratita neurotrofică, care apare secundar hipoesteziei și defectului de reepitelizare. Odată cu defectul epitelial, apar expunerea stromei cu liză stromală și evoluția către ulcer neurotrofic. Tratamentul are scop reepitelizant și preventiv pentru suprainfecția bacteriană și perforare:

– lacrimi artificiale 1 picătură × 6/ zi;

– antibiotic topic 1 picătură × 3/zi;

– protecția suprafeței oculare: ocluzie palpebrală nocturnă, gel nocturn, injecție cu toxină botulinică intrapalpebral (induce ptoză protectoare), lentile de contact în scop terapeutic;

– în stadii severe, ce nu răspund la tratament, se poate realiza acoperire temporară a suprafeței oculare cu membrană amniotică.

Pot apărea *complicații* și *sechele,* precum:

• ***Sclerita:*** se manifestă prin atrofie sclerală.

• ***Keratita mucoasă în plăci:*** se manifestă între lunile 3-6 post-infecție acută, cu apariția bruscă de plăci mucoide elevate, care se colorează cu roz Bengal. Tratamentul constă în administrarea de corticosteroizi și acetilcisteină. În lipsa tratamentului, plăcile mucoide evoluează către leucom cornean.

• ***Degenerescența lipidică:*** complicație a unei keratite disciforme sau numulare.

• ***Cicatrice palpebrale:*** ptoză, ectropion sau entropion cicatriceal, trichiazis.

• ***Nevralgia postherpetică:*** durere persistentă mai mult de 1 lună de la debutul bolii. Este prezentă până la 75% din pacienți. Se reduce în timp (ani). Nevralgia influențează sever calitatea vieții, de aceea este recomandată colaborarea cu medicul neurolog pentru administrarea unui tratament corespunzător.

Tratament:

– acyclovir oral 800 mg x 5/zi, timp de 7-10 zile. Momentul optim de inițiere a tratamentului este în primele 72 h de la erupție;

– toaleta leziunilor cu soluții antiseptice pentru prevenirea suprainfecției;

– topic: cicloplegice, corticosteroizi în leziunile corneene nonepiteliale, lacrimi artificiale/gel în keratite de expunere/neurotrofice;

– chirurgie: tarsorafie în keratitele neurotrofice/de expunere severe; keratoplastie perforantă în perforații;

– nevralgii postherpetice: *a)* topic: comprese reci, capsaicină cremă 0,025% sau 0,075% (efect în 3 luni); *b)* sistemic: analgezice simple, ca paracetamol, sau antialgice puternice, cum ar fi: codeină 240 mg/zi, amitriptilină 10-25 mg/noapte, carbamazepine 400 mg/zi. [3,4,6,7]

KERATITA CU ACANTHAMOEBA

Acanthamoeba este un protozoar ubicuitar, ce se găsește în sol, bălți, piscine. În cazul unor condiții propice de mediu înconjurător, chisturile se transformă în trofozoiți, producând enzime agresive, cu scopul de a penetra și distruge țesuturile. Cel mai frecvent, infecția oculară cu Acanthamoeba apare la persoanele purtătoare de lentile de contact (în timpul îmbăierii în piscine, lacuri, bălți etc.). Diagnosticul este înșelător inițial, deoarece mimează o keratită herpetică. Debutează cu durere înțepătoare (invers proporțional cu semnele clinice).

La ***examenul biomicroscopic*** se descrie iregularitate epitelială, cu apariția unor pseudodendrite fără bulbi terminali, infiltrate stromale, infiltrate perineurale (keratonevrită radială) vizibile în primele 1-4 săptămâni (sunt patognomonice). Infiltratele corneene confluează și determină un abces inelar, hiperemie perikeratică.

Investigații paraclinice: se recoltează produs patologic de la nivelul ulcerului cornean și se colorează cu acid Schiff, care are afinitate pentru chisturile amibiene și pentru fungi. Produsul patologic recoltat de la nivelul corneei se însămânțează pe medii de cultură, însă aproximativ 30%

din pacienți au culturi negative. Tehnicile moleculare, real-Time PCR, au specificitate crescută în diagnosticarea infecției cu Acanthamoeba. Microscopia confocală este o investigație noninvazivă care completează diagnosticul.

Tratament:

– debridare epitelială cu îndepărtarea țesutului infectat;

– polihexametilen-biguanid (PHMB) 0,02% și diclorhexidină digluconat 0,02% (reprezintă terapia de primă linie);

– alți agenți terapeutici sunt omologi de propamidină sau propamidină (Brolene). Se administrează topic 1 picătură/h, cu reducerea numărului de administrări. Rezultatul este vizibil după câteva săptămâni;

– steroizii topici nu se recomandă, însă, în cazul unei inflamații severe persistente, se pot administra sub urmărirea atentă a medicului oftalmolog;

– antiinflamatorii nesteroidiene, utilizate pentru controlul durerii;

– keratoplastie în cazuri severe cu evoluție nefavorabilă și cicatrice. [3,6]

KERATITE FUNGICE

Sunt mult mai rare decât cele virale sau bacteriene; apar în zone cu climă caldă și umedă. În țara noastră, cele mai frecvente cauze de keratită fungică sunt: după un traumatism cu un corp vegetal, pacienți imunodeprimați (diabet, infecția cu HIV/SIDA etc.), administrarea îndelungată de corticosteroizi topici, mai rar după transplant cornean (keratoplastie perforantă)

Etiologic: întâlnim *Candida, Aspergillus, Fusarium, Phialophora.* În majoritatea cazurilor se întârzie administrarea tratamentului antifungic deoarece se suspectează mai rar această etiologie și ajungem să tratăm în funcție de anamneză și de răspunsul nesatisfăcător la tratamentul antibacterian.

Debutul unei keratite fungice este înșelător, semnele inflamatorii sunt inițial mai reduse decât în cazul unei keratite bacteriene, pot fi nedureroase, fără secreții purulente sau ulcere corneene.

Biomicroscopic, se observă mici neregularități de suprafață corneană asociate cu un discret infiltrat stromal subiacent, care se transformă în leziuni filamentoase, având leziuni satelite și discrete depuneri pigmentate la baza lor. Evoluează către confluarea infiltratelor, determinând liză și necroză stromală, reacție inflamatorie intensă în camera anterioară (hipopion și membrană inflamatorie fibroasă) și poate duce către ulcer cornean cu risc de perforare.

Investigațiile paraclinice constau în:

– raclaj cornean de la baza ulcerului și colorarea produsului patologic Gram și Giemsa (vizualizarea hifelor);

– însămânțarea pe medii de cultură (Sabouraud); doar 40% dintre speciile de fungi cresc pe mediile de cultură uzuale (Sabouraud);

– microscopie confocală – investigație noninvazivă ce poate vizualiza hifele intracorneene.

Tratamentul constă într-o combinație de tratamente costisitoare, de lungă durată, atât topice, cât și sistemice:

– suspensie de natamicină: pentru infecția cu *Candida* sau *Fusarium;*

– gluconat de clorhexidină: pentru infecția cu *Aspergillus* sau *Fusarium;*

– amfotericină B topică: infecția cu *Candida;*

– amfotericină B (topică) asociată cu voriconazol (topic) și antifungic sistemic: infecția cu *Fusarium;*

– injecții intrastromale cu antifungic;

– în keratitele cu evoluție agresivă spre perforare sau în cazurile refractare la tratament maximal, se recomandă keratoplastia perforantă cu îndepărtarea focarului infecțios. [3,6]

INFECȚII ȘI INFLAMAȚII INTRAOCULARE

ENDOFTALMITELE

Reprezintă o inflamație intraoculară severă, afectând cavitatea vitreană, secundară invaziei endogene sau exogene a unor microorganisme.

Endoftalmita exogenă este cel mai des întâlnită. Apare după intervenții chirurgicale intraoculare, traumatisme penetrante sau leziuni ale structurilor perioculare.

Endoftalmita endogenă este mai rar întâlnită. Apare secundar unei invazii pe cale hematogenă a germenilor (sepsis) sau de la nivelul unor focare infecțioase din vecinătate.

În majoritatea cazurilor, independent de origine, *manifestarea clinică* a endoftalmitei constă în reducerea vederii, ochi roșu, dureros, edem palpebral. Vitrita este un element cheie în toate tipurile de endoftalmită și se asociază în 75% din cazuri cu hipopion. În absența tratamentului, afecțiunea poate evolua către panoftalmie, perforare corneană, afectarea structurilor din jur, până la ftizie de bulb (atrofie de glob ocular).

Endoftalmita exogenă este întâlnită cel mai des după intervențiile chirurgicale oculare; deoarece operația de cataractă este cea mai frecventă intervenție chirurgicală intraoculară; ea reprezintă principala cauză de endoftalmită (aproximativ 90%). Mult mai rar, endoftalmita apare după intervenția de vitrectomie (incidență de 0,03-0,05%) sau alte intervenții oftalmologice, cum ar fi injecțiile intravitreene. Incidența endoftalmitei după operațiile de keratoplastie perforantă sau trabeculectomie este mai mare ca cea după intervenția de chirurgie a cataractei.

Cunoașterea cauzelor de endoftalmită este esențială pentru o abordare corectă a inițierii terapiei. Endoftalmita bacteriană este cea mai frecventă etiologie postoperatorie, iar bacteriile Gram pozitive sunt implicate în cele mai multe cazuri. Infecția fungică intravitreană trebuie luată în considerare în cazul soluțiilor oftalmice de irigație contaminate.

Majoritatea pacienților cu endoftalmită postoperatorie prezintă simptomatologie în primele 7 zile după operație, spre deosebire de endoftalmita cronică, unde inflamația apare tardiv.

În funcție de agentul patogen implicat, s-a constatat o corelație între acesta și tabloul clinic. Astfel, cocii Gram pozitivi coagulazo-negativi determină leziuni mai puțin severe comparativ cu cele produse de bacteriile Gram negative. Endoftalmitele streptococice au un debut acut, agresiv, cu o evoluție mult mai dramatică decât cele stafilococice, se manifestă prin reducerea vizibilității structurilor polului posterior, a reflexului pupilar direct, până la pierderea percepției luminii.

Etiologii mai rar întâlnite sunt reprezentate de: *Streptobacillus parasanguis, Mycobacterium chelonae,* raportate și în cazurile de injecții intravitreene. [7]

Diagnosticul d*e endoftalmită se pune *clinic, coroborând datele anamnestice (traumă, intervenție chirurgicală) cu semnele clinice (care pot fi de la o simplă inflamație în camera anterioară, până la panoftalmie dureroasă, cu absența reflexului roșu – reflexia luminoasă roșie-portocalie emisă de polul posterior – retina, în urma vizualizării cu oftalmoscopul sau retinoscopul), imposibilitatea de examinare a fundului de ochi, edem cornean și hipopion.

Diagnosticul microbiologic constă în recoltarea de lichid din cavitatea intravitreană și însămânțarea pe medii de cultură, pentru identificare bacteriană și fungică.

Tratament: endoftalmita este o urgență oftalmologică ce necesită tratament antibiotic urgent, cu injecții intravitreene cu ceftazidim și vancomicină. Cu cât se inițiază mai repede tratamentul intravitrean, cu atât prognosticul vizual și anatomic este mai bun. Rolul și momentul chirurgiei vitreoretiniene în cazul endoftalmitei sunt controversate. Este necesară dacă evoluția sub tratament este nefavorabilă, când există risc vizual. Se poate realiza când pacientul percepe lumina. Terapia sistemică se face cu antibiotice care penetrează bariera hematooculară (fluorochinolone).

Endoftalmita endogenă apare secundar infecției cu bacterii, cum ar fi *Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Propionibacterium acnes, Listeria monocytogenes, Bacillus* spp., *Serratia* spp., *Nocardia* spp., *Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Enterococcus faecalis, Proteus* spp. și alții. Pacientul prezintă, ca și în endoftalmita exogenă, durere, fotofobie și reducerea acuității vizuale.

Examenul clinic evidențiază reacție inflamatorie a camerei anterioare, hipopion, vitrită, infiltrate coroidiene sau retiniene, vasculită, embolii septice până la ocluzii vasculare. Se recomandă colaborarea interdisciplinară (medic infecționist și medic de laborator) pentru a stabili punctul de plecare al focarului infecțios (posibil sepsis) și etiologia acestuia.

Investigațiile microbiologice constau în: hemocultură, urocultură, recoltarea de secreții de la nivelul cateterelor (dacă este cazul).

Tratamentul este asemănător cu cel al endoftalmitei exogene, asociat cu tratamentul bolii de bază (a focarului infecțios/sepsisului).

Endoftalmita fungică

Candida albicans este patogenul cel mai izolat în cazul pacienților cu endoftalmită micotică, urmat de *Aspergillus* spp. Alți fungi ce pot cauza endoftalmita sunt: *Cryptococcus neoformans, Coccidioides immitis, Histoplasma capsulatum, Sporothrix schenckii.*

Fungii ajung în fluxul vascular secundar cateterelor, sondelor de alimentare sau administrării intravenoase de droguri.

Diagnosticul etiologic este stabilit prin paracenteza vitreană cu recoltare de lichid intravitrean și însămânțare pe medii de cultură specifice, pentru izolare și identificare fungică sau prin pozitivitatea hemoculturilor. [3,8,9]

UVEITELE

Reprezintă inflamația țesutului uveal, incluzând: irisul, corpul ciliar și coroida.

Evoluția procesului inflamator poate fi favorabilă (până la vindecare) sau nefavorabilă, cu impact devastator, până la orbire.

International Uveitis Study Group a clasificat uveitele după cum urmează:

- ***Clasificare anatomică*** [Tabelul I]:
  - Uveite anterioare (inflamația irisului și a părții anterioare a corpului ciliar).
  - Uveite intermediare (inflamația porțiunii posterioare a corpului ciliar, periferia coroidei, baza vitrosului).

– Uveite posterioare (inflamația coroidei, a retinei, a vaselor retiniene și a nervului optic).

• ***Clasificare clinică:***
– Uveite acute.
– Uveite cronice.
– Uveite uni-/bilaterale.

• ***Clasificare etiologică:*** uveite infecțioase, alergice, toxice, traumatice, asociate bolilor sistemice, idiopatice.

Pentru a institui un tratament corect și a evita cronicizarea, recidiva sau instalarea complicațiilor, este important a se stabili etiopatogenia uveitelor.

Din punct de vedere ***etiopatogenic,*** uveitele se împart în 3 categorii: inflamatorie, infecțioasă și idiopatică.

TABELUL I Tabloul clinic al uveitelor, după localizarea anatomică

Uveită anterioară	Uveită intermediară	Uveită posterioară	Panuveită
Hiperemie perikeratică	Focare inflamatorii „snow ball" în partea posterioară a corpului ciliar	Infiltrate coroidiene unice sau multiple	Inflamație în grade diferite la toate cele 3 niveluri
Edem cornean	Hialită, bandă fibroasă – „snow banking" în periferia vitrosului	Infiltrate retiniene unice/multiple; posibile zone de necroză	
UA tulbure	Vitrită		
Precipitate endoteliale	Reacții secundare: edem macular, periflebită		
Hipopion			
Sinechii iriene posterioare			
Mioză			
TIO scăzută (uveita HSV sau sindromul Posner-Schlossman, se manifestă cu TIO crescută)			
Noduli irieni			
Membrană pupilară inflamatorie			
Atrofie iriană			
Cataractă complicată			
Glaucom secundar			

UA – umoare apoasă; TIO – tensiune intraoculară.

Vârsta medie a pacienților (20-60 de ani) corespunde cu perioada de vârf a activității limfocitelor T. Vârstnicii și copiii sunt mai rar afectați, cu excepția artritei juvenile, care reprezintă 40% dintre uveitele la copii.

Uveitele infecțioase au o etiologie extrem de diversificată:

a) Bacterii:

– Piogenice – stafilococ, streptococ, pneumococ, gonococ, rickettsii.

– Granulomatoase – sifilis, TB (tuberculoză), lepră, Brucella.

b) Virusuri: Herpes simplex (HSV), virusul varicelozosterian (VZV), Cytomegalovirusul (CMV).

c) Fungi: aspergiloză, candidoză, histoplasmoză.

d) Paraziți: toxoplasmoză, toxocaroză, oncocercoză.

UVEITE BACTERIENE

Recunoașterea cauzei infecțioase a uveitei și administrarea rapidă a tratamentului etiologic sunt foarte importante pentru recuperarea și menținerea acuității vizuale și pentru un prognostic vizual bun. Deoarece uveitele infecțioase pot mima frecvent o uveită de cauză autoimună, trebuie cunoscute semnele de manifestare ale acestora și modul rapid de diagnosticare cu ajutorul laboratorului, pentru a putea iniția cât mai rapid tratamentul corect. Aproximativ 50% din uveitele anterioare acute sunt de cauză noninfecțioasă (HLA-B27). Este foarte importantă anamneza, pentru a putea orienta diagnosticul și abordarea terapeutică (în cazul pacienților HIV pozitivi sau al celor cunoscuți cu boală sistemică inflamatorie autoimună).

Nu sunt necesare investigații suplimentare la primul atac de uveită anterioară unilaterală în absența unei patologii cunoscute, când este o uveită specifică de tip oftalmie simpatică sau iridociclită Fuchs, când se cunoaște boala de bază (Behçet sau sarcoidoză).

Sunt necesare ivestigații când uveita este de tip granulomatos, când sunt episoade recurente sau într-o afectare bilaterală.

UVEITE VIRALE

a) Uveita anterioară cu virusurile Herpes simplex (HSV1/HSV2) și varicelozosterian (VZV)

Clinic, se manifestă ca o keratită epitelială dendritică sau ca herpes zoster oftalmic cu complicații de tip uveită anterioară, cronică sau recurentă.

Biomicroscopic, se evidențiază tensiune intraoculară crescută, irită, precipitate keratice stelate pe toată suprafața endotelială, atrofie sectorială iriană, reducerea sensibilității corneene, semimidriază sau pupilă neregulată.

Afectarea este de obicei unilaterală, rar bilaterală (la pacienții imunosupresați).

Diagnosticul etiologic de certitudine în cazul uveitelor anterioare herpetice se stabilește prin analiza PCR din umoarea apoasă și mai puțin pe baza anticorpilor de herpes, din cauza expunerii masive a populației la infecția cu HSV.

Tratamentul uveitei herpetice: în absența keratitei herpetice, administrarea topică de antivirale s-a dovedit a fi ineficientă și nu aduce un beneficiu în tratarea uveitei anterioare cu VZV sau HSV. Tratamentul în aceste cazuri este oral, cu acyclovir, valacyclovir. Se poate asocia cu steroizi topici, cum ar fi prednisolon acetat 1% și ciclоplegice. [Tabelul II]

TABELUL II Medicația în uveitele herpetice

Medicație	Administrare	Acoperire virală
Acyclovir	**Intravenos:** 1 500 mg/m²/zi împărțite în doze la 8 h, timp de 14 zile **Oral:** 800 mg × 5 /zi, timp de 6 zile Doza profilactică: 400 mg × 2/zi	HSV1, HSV2, VZV,
Valacyclovir	**Oral:** 1 g (uveită anterioară) – 2 g (retinită virală), 6 săptămâni	HSV1, HSV2, VZV ≫CMV
Ganciclovir	**Intravenos:** 500 mg la 12 h × 14 zile **Intravitrean:** 2-5 mg/0,1 ml soluție, 3 ×/săptămână, 1 săptămână **Gel topic:** 0,15% aplicat de 4 ori/zi, timp de 3 luni (uveită anterioară cu CMV)	HSV1, CMV ≫VZV, HSV2
Foscarnet	**Intravenos:** 40-60 mg/kg la 8 h, timp de 3 săptămâni **Intravitrean:** 2,4 mg/0,1 ml soluție, la 3-4 zile	HSV1, HSV2, VZV >CMV

b) Necroza retiniană acută (ARN)

Este o retinită necrozantă cu panuveită ce progresează până la decolare de retină și apare cel mai frecvent la pacienții imunocompetenți.

Clinic, debutează cu durere oculară, hiperemie, fotofobie și scăderea vederii.

Examenul biomicroscopic evidențiază o reacție inflamatorie granulomatoasă sau nongranulomatoasă a camerei anterioare, vitrită importantă, zone multifocale de retinită necrozantă asociată cu vasculită (arterită ocluzivă) și edem papilar.

Etiologie: în 50% din cazuri este implicat virusul varicelozosterian, urmat în 25% din cazuri de virusul Herpes simplex. Infecția cu virusul varicelozosterian apare cel mai frecvent la adulți și vârstnici imunocompetenți, iar necroza retiniană acută datorată virusului Herpes simplex, la pacienții tineri și copii.

Societatea Americană de uveită utilizează următoarele criterii de diagnostic pentru ARN [Tabelul III]:

TABELUL III

Unul sau mai multe focare de necroză retiniană cu margini slab delimitate, localizate în periferia retinei	Sclerită
Vasculită ocluzivă	Durere
Reacție inflamatorie intensă vitreană și a camerei anterioare	Neuropatie optică/atrofie
Evoluție nefavorabilă galopantă în absența tratamentului	
Invazie circumferențială a leziunilor retiniene	

Tratament: ARN necesită terapie agresivă cu antivirale sistemice, pentru prevenirea bilateralizării, care poate apărea la o treime din pacienți, dar și cu antivirale intravitreene.

Afectarea celuilalt ochi poate apărea în decursul a 6 săptămâni de la infecția inițială.

După puseul infecțios, semnele rezoluției sunt: definitivarea marginilor retinitei delimitate de mobilizări pigmentare, atrofie retiniană cu o delimitare clară între retina sănătoasă și cea afectată. Până la 75% dintre pacienți pot dezvolta decolare de retină după săptămâni sau luni de la episodul acut.

În lipsa tratamentului, prognosticul vizual este rezervat. Cu un tratament instituit prompt, recuperarea vizuală poate fi atinsă în 4 săptămâni.

Prognosticul vizual slab este asociat cu afectarea nervului optic, o zonă întinsă a necrozei retiniene la debut și administrarea inadecvată a corticosteroizilor.

c) Necroza retiniană progresivă (PORN)

Este o formă de retinită ce apare la pacienții imunosupresați (HIV/SIDA), caracterizată prin multiple zone de necroză retiniană ce respectă zona maculară, cauzată cel mai frecvent de virusul varicelozosterian.

În cazul pacienților cu PORN, semnele inflmatorii, ca vitrita sau uveita, nu sunt prezente sau sunt foarte ușoare. Această afecțiune apare la pacienții cu un număr de CD4 sub 50 cel/ml. Tratamentul se efectuează cu antivirale sistemice asociate cu cele intravitreene. O eficiență crescută a rezoluției bolii o are asocierea tratamentului de reconstituire imună HAART (highly active anti-retroviral therapy) în cazul pacienților HIV.

d) Uveita anterioară CMV

80-85% dintre persoanele peste 40 de ani sunt seropozitive pentru CMV. La unele persoane, în special la cele cu imunosupresie de diferite cauze, reactivarea infecției poate determina uveită.

Clinic, uveita anterioară cu CMV la pacienții imunocompetenți se manifestă variabil, frecvent unilateral, rar bilateral, cu reacție inflamatorie a camerei anterioare, asociată cu atrofie sectorială iriană, episoade de hipertonie oculară, precipitate fine endoteliale dispuse difuz și zone focale de endotelită. Uveita poate fi acută, recurentă sau cronică și, în unele cazuri, se descrie ca sindrom Posner-Schlossman.

Diagnosticul se confirmă prin teste de biologie moleculară (PCR) din umoarea apoasă.

Tratamentul se efectuează cu valganciclovir, ganciclovir intravenos, ganciclovir intravitrean sau gel topic cu ganciclovir. S-a dovedit că gelul 0,15% cu ganciclovir are un efect moderat antiviral pentru uveita anterioară cu CMV, dar diminuează recurența.

e) Retinita CMV

Apare frecvent la pacienții imunosupresați, ca, de exemplu, pacienții cu HIV/SIDA sau pacienții care au făcut tratament chimioterapic o perioadă îndelungată.

Retinita CMV debutează în cele mai multe cazuri bilateral și se manifestă prin retinită granulară necrozantă sau retinită hemoragică asociată cu vasculită ocluzivă, rar asociată cu vitrită sau reacție inflamatorie de cameră anterioară.

Diagnosticul suspicionat pe semne clinice și anamnează poate fi confirmat prin PCR din aspirat vitrean sau umoral din camera anterioară. Ca și PORN, retinita CMV apare la pacienții cu un titru CD4 <50 cel/ml.

Tratamentul constă într-o terapie agresivă antivirală atât sistemică, cât și intravitreană cu ganciclovir, valganciclovir și foscarnet. Se recomandă terapia intravitreană combinată cu terapia intravenoasă (foscarnet + ganciclovir/valganciclovir).

Complicațiile retinitei CMV includ: decolare regmatogenă de retină, decolare exsudativă de retină și uveită prin răspuns imun după tratamentul retinitei CMV.

UVEITA LUETICĂ

Cea mai frecventă manifestare oculară în cadrul sifilisului este uveita, ce apare la 5% din pacienții cu sifilis terțiar.

Clinic. Se prezintă sub forme multiple, de la forma granulomatoasă până la cea nongranulomatoasă, de la uveita anterioară la vitrită, retinită, vasculită, papilită, putând mima orice altă uveită sau panuveită. Retinita poate fi punctată, cu multiple infiltrate retiniene sau leziuni mult mai difuze, confluente, care constituie o formă de retinită acută denumită corioretinită posterioară placoidă acută. Alte manifestări oculare în sifilis

includ keratită interstițială, episclerită/sclerită și pupila Argyll-Robertson (anizocorie cu disociere a reflexului pupilar lumină-aproape). Secundar uveitelor posterioare, pot apărea decolări regmatogene sau seroase de retină.

Tratament. În majoritatea cazurilor, sifilisul ocular apare în cadrul sifilisului terțiar și trebuie tratat conform schemei standard de 14 zile cu penicilină G intravenos 3-4 mil. U la 4 ore. În absența neurosifilisului și a manifestării de uveită anterioară, abordarea terapeutică poate fi diferită (ex.: penicilina G intramuscular, 3 săptămâni).

UVEITA DIN BOALA LYME

Manifestările oculare în boala Lyme apar de obicei la 2-3 ani de la debutul bolii. Ele variază de la conjunctivită, la vitrită și neuropatie optică asociată cu vasculită și retinită.

Dacă ***tratamentul*** antibiotic pentru boala Lyme este bine precizat, pentru manifestările oculare există, încă, contradicții privind tratamentul sistemic cu corticosteroizi. Unii autori îl recomandă, alții nu, pe motiv că administrarea lor poate crește riscul de recurență.

TUBERCULOZA OCULARĂ

Mycobacterium tuberculosis poate produce afecțiuni oculare ce pot varia de la leziuni de suprafață, ca flictenuloza, sclerita/episclerita, până la coroidita multifocală, papilita granulomatoasă, vasculita, panuveita și coroidita serpiginoasă-like, mimând coroidita serpiginoasă.

Uveita TB se suspicionează la pacienții din zone endemice sau care trăiesc în medii cu factori de risc, cum ar fi căminele de bătrâni sau pușcării. Din cauza recoltării dificile de la nivelul structurilor oculare, în majoritatea cazurilor este un diagnostic de prezumție, care, ulterior, este susținut prin PCR din umoarea apoasă sau vitros.

Un diagnostic prezumptiv de uveită TB se bazează pe coroborarea semnelor clinice cu rezultatul testului quantiferon sau reacția dermică la tuberculină, asociat cu leziuni pulmonare evidențiate radiografic sau tomografic. Trebuie reținut faptul că nu toate uveitele TB apar la pacienți cu leziuni pulmonare. Tratamentul pentru uveita tuberculoasă include utilizarea a 4 tipuri de tuberculostatice pe o perioadă de 2 luni, urmată de încă 4 luni cu isoniazidă și rifampicină. Corticosteroizii sunt administrați pentru reducerea reacției inflamatorii oculare, însă doar după inițierea terapiei tuberculostatice.

RETINOCOROIDITA TOXOPLASMOZICĂ

Toxoplasma gondii este un protozoar intracelular care utilizează ca primă gazdă pisicile. Ingerați sub formă de bradizoiți sau chisturi, aceștia se transformă în tahizoiți ce determină infecția intratisulară. Bradizoiții pot rămâne dormanți în retină foarte mulți ani până ajung să se rupă și să elibereze tahizoiți cu efect inflamator și infecțios. Este principla cauză de retinită unilaterală și se manifestă prin scăderea vederii (vedere în ceață), fotofobie și miodezopsii. Cea mai frecventă formă de manifestare este retinita necrotizantă adiacentă unei cicatrice corioretiniene vechi. Se poate asocia cu arterita, vitrita și uveita anterioară (fenomen spillover). Ocazional poate determina vitrită importantă, rezultând imaginea de „far în ceață". Trebuie reținut că în cazul pacienților cu HIV, corioretinita toxoplasmozică poate apărea în lipsa unei cicatrice retiniene și cu leziuni mult mai difuze și agresive.

Diagnostic. Se bazează pe prezența anticorpilor specifici de tip IgG și IgM. Absența anticorpilor specifici de tip IgM nu infirmă diagnosticul de toxoplasmoză oculară. PCR din umoarea apoasă sau vitros poate confirma diagnosticul de toxoplasmoză oculară.

Tratament. Constă în terapia clasică anti-Toxoplasma, dar nu garantează eliminarea în totalitate a chisturilor și nici reducerea recurenței.

Leziunile care amenință vederea, cum ar fi afectarea maculară sau a nervului optic, necesită tratament. Atovaquone, frecvent utilizat pentru infecția cu *Pneumocystis jirovecii* în SIDA, a arătat, în urma unor studii pe animale, că este activ și pe bradizoiții de Toxoplasmosis gondii și, în plus, este foarte bine tolerat, cu puține reacții adverse atât la pacienții sănătoși, cât și la imunocompetenții copii. Trimetoprim/sulfametoxazol este și el bine tolerat și s-a dovedit că poate reduce recurența oculară. Terapia locală intravitreană cu clindamicină s-a dovedit eficientă. [Tabelul IV]

TABELUL IV Medicamente eficiente în retinita toxoplasmozică

Medicament	Doză	Efecte secundare
Pirimetamină	75-100 mg doza de încărcare timp de 24 de ore, apoi 25-50 mg/zi timp de 4-6 săptămâni	Reacție de hipersensibilitate, fotosensibilitate, supresie medulară, pigmentare cutanată anormală
Sulfadiazină	2-4 g/zi doza de încărcare, apoi 1 g/zi 4-6 săptămâni	Reacție de hipersensibilitate, supresie medulară
Prednison	40-60 mg zilnic, după administrarea antibioterapiei timp de 72 de ore	Hiperglicemie, creștere în greutate
Atovaquone	750 mg p.o. × 3 luni	Reacție de sensibilitate
Trimetoprim/ sulfametoxazol	160 mg/800 mg p.o. BID × 6 săptămâni	Reacție de hipersensibilitate, supresie medulară
Clindamicină	Intravitrean: 1,5 mg/0,1 ml săptămânal timp de 4 săptămâni	Riscurile injecțiilor intravitreene

TOXOCAROZA INTRAOCULARĂ

Toxocaroza este cauzată de un parazit, *Toxocara canis* sau *Toxocara catis*, prezent în excrementele de câine sau pisică.

Localizarea parazitului la nivel ocular determină leziuni granulomatoase în retina periferică, frecvent asociat cu reacție inflamatorie vitreană importantă. Este o uveită posterioară unilaterală, mai frecventă la copii și este unul din diagnosticele diferențiale pentru retinoblastom sau boala Coats. O formă agresivă a toxocarozei oculare este endoftalmita cronică, caracterizată prin vitrită importantă și precipitate keratice granulomatoase. Complicațiile includ decolarea regmatogenă de retină, vitreoretinopatie proliferativă, hipotonie până la atrofie de glob (phthisis bulbi).

Examenul de laborator evidențiază serologia pozitivă pentru anticorpii specifici anti-Toxocara utilizând ELISA și ulterior, în a doua etapă, confirmarea acesteia prin Western blot.

Tratamentul include utilizarea topică și sistemică a corticosteroizilor pentru reducerea inflamației. Deoarece Toxocara nu se autoreplică, utilizarea steroizilor nu duce la dezvoltarea agentului infecțios. Tratamentul antihelmintic, albendazol 400 mg per os × 2/zi timp de 30 de zile, poate fi eficient în toxocaroza oculară, dar nu în absența steroizilor, deorece moartea paraziților duce la o reacție inflamatorie agresivă. Decolarea de retină se tratează chirurgical prin vitrectomie și tamponament intern (cu ulei de silicon) sau extern prin cerclaj scleral. [3,9,10]

INFECȚIILE ȚESUTULUI MOALE

ORJELETUL

Este o patologie frecventă a pleoapelor, cauzată de obicei de infecția glandelor Zeis (orjelet extern) și mai rar a glandelor meibomiene (orjelet intern), cu *Staphylococcus aureus*.

Se manifestă ***clinic*** prin apariția unei leziuni nodulare (mic abces), asociată cu edem palpebal, durere, tegumente calde și roșii.

Factorii de risc în apariția orjeletului sunt blefarita cronică, disfuncția de glande meibomiene, rozaceea oculară și diabetul.

Diagnosticul diferențial al orjeletului include chalazionul, carcinomul bazal sau carcinomul scuamos.

Orjeletul are o evoluție autolimitantă, în 1-2 săptămâni. Un orjelet intern se poate transforma în chalazion.

Tratamentul orjeletului include igienă locală, comprese calde și aplicarea unui unguent cu antibiotic. Tratamentul sistemic este indicat când orjeletul se complică cu celulită preseptală (tratamentul celulitei preseptale) sau în cazuri de recurență, când se administrează doxiciclină 100 mg de două ori pe zi, timp de 7-10 zile, urmat de 100 mg pe zi, timp de 6 săptămâni. [3,11]

CHALAZIONUL

Este o leziune nodulară lipogranulomatoasă la nivelul pleoapelor. Se formează secundar unei obstrucții a glandelor meibomiene, împiedicând astfel drenajul fiziologic al acestora.

Clinic, se prezintă sub forma unor leziuni nodulare unice sau multiple, uni- sau bilaterale, asociate cu discrete semne inflamatorii perileziionale. Pacientul se prezintă de obicei când leziunea crește în dimensiuni și deranjează estetic sau când determină pseudoptoză, astigmatism cu reducerea acuității vizuale.

Factorii de risc în apariția chalazionului includ rozaceea, dermatita seboreică sau diabetul. Netratat, are o evoluție autolimitantă, în câteva luni.

Tratamentul include aplicații de comprese calde și administrarea topică de unguent cu antibiotic și corticosteroizi (dacă sunt semne de infecție). Dacă leziunea persistă în urma tratamentului topic, se recomandă incizia și drenajul acestuia. Injecțiile intralezionale cu steroizi sunt considerate a avea un efect în remiterea acestuia până la 95%. [3,11]

CELULITA PRESEPTALĂ

Este o infecție a pleoapelor și a structurilor periorbitare situate anterior de septul orbitar. Originea infecției este endogenă sau exogenă.

Infecția exogenă apare după o înțepătură de insectă, o plagă lacerată sau prin extensie locală a unei infecții de vecinătate (sinuzită, orjelet, chalazion, dacriocistită acută).

Infecția endogenă se produce prin propagarea agentului etiologic pe cale hematogenă de la ureche (otite) sau de la nivelul tractului respirator.

Etiologia este determinată de *Staphylococcus aureus* și *Streptococcus pyogenes*.

Clinic, celulita debutează cu durere locală și disconfort periocular.

Examenul clinic evidențiază durere moderată, inflamația pielii (edem și eritem palpebral), pseudoptoză, mobilitate oculară normală, febră, reflex pupilar prezent (direct și consensual), acuitate vizuală normală.

Diagnosticul este în principal clinic. Pentru diagnosticul diferențial este recomandat să se efectueze CT de orbită cu substanță de contrast.

Diagnosticul diferențial se face cu: celulita orbitară (durere, febră, proptoză cu reducerea mobilității globului ocular și durere la mișcarea acestuia, scăderea acuității vizuale, afectarea reflexului pupilar), edem alergic al pleoapei (bilateral, prurit, secreții seroase), conjunctivite virale cu edem important al pleoapei, orjelet (leziune lipogranulomatoasă, edem și eritem al pleoapei, secreții mucopurulente, disconfort ocular, aspect de pseudoptoză), erizipel (celulită streptococică cu evoluție rapidă, cu burelet marginal de demarcație, febră, frison), traumatisme, înțepături de insectă.

Celulita preseptală neglijată poate evolua către celulită orbitară cu complicații atât vizuale, cât și vitale.

Tratament: internarea pacientului (dacă prezintă comorbidități sau complicații, este necesară administrarea de tratament intravenos).

– *antibioterapie orală* timp de 7-10 zile, cu amoxicilină/acid clavulanic 1 g × 2/zi;

– antibioterapie i.v.: evoluție nefavorabilă sub tratament antibiotic oral.

În cazul în care se asociază conjunctivită, se administrează coliruri antiseptice. Se explorează zona pentru un posibil corp străin, se drenează colecțiile purulente din vecinătate.

CELULITA ORBITARĂ SAU POSTSEPTALĂ

Este un proces inflamator profund al țesuturilor localizate în spatele septului orbitar.

Este o urgență oftalmologică deoarece poate evolua către abcese orbitare și periostale până la abces cerebral și tromboză de sinus cavernos cu risc vital.

Ca și în cazul celulitei preseptale, originea infecției poate fi exogenă sau endogenă.

Infecția exogenă. Apare în urma unor traumatisme cu perforația septului orbitar, postoperator în chirurgia orbitară, lacrimală, vitreoretiniană.

Extensia infecțiilor de vecinătate: celulită preseptală, sinuzită, dacriocistită, infecții din sfera stomatologică.

Infecția endogenă. Este rară, în cadrul unui sepsis.

Agenții patogeni frecvent întâlniți sunt: *Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, Haemophilus influenzae* (la copiii

sub 5 ani), *germeni aerobi sporulați/ germeni anaerobi* (tumori abcedate), *bacili Gram negativi* (posttraumatic).

Debutul este acut, cu durere orbitară, febră, scăderea acuității vizuale.

Examenul oftalmologic evidențiază: proptoză, mobilitate oculară redusă, accentuarea durerii la mișcare sau presiune, diplopie, scăderea vederii (nevrită optică sau keratită de expunere), reflex pupilar aferent afectat.

Biomicroscopic, se evidențiază edem și eritem palpebral și periorbitar, tegumente calde în tensiune (lucioase), chemozis conjunctival, ce poate protruza prin fanta palpebrală (acesta se poate usca sau necroza), restricția mișcărilor globului ocular, afectarea corneei (keratită de expunere).

La examenul fundului de ochi se pot observa nevrită optică și congestie vasculară.

Complicațiile celulitei orbitare pot fi:

– *Oculare:* keratopatie de expunere (ce poate determina ulcer cornean până la perforare sau cicatrizare, cu formarea leucomului cornean), nevrită optică, ocluzie de venă centrală a retinei, endoftalmită, hipertonie oculară.

– *Orbitare:* abces superiostal, abces orbitar.

– *Intracerebrale:* meningită, abces cerebral, tromboză de sinus cavernos.

– *Generale:* sepsis cu punct de plecare orbitar.

Diagnosticul diferențial între celulita preseptală și cea orbitară este prezentată în tabelul I.

Investigațiile paraclinice recomandate sunt:

– Examene de laborator: hemoleucogramă, hemoculturi în puseu febril, culturi din secreții patologice (secreție conjunctivală, plagă), culturi LCR (puncție lombară în suspiciunea de meningită).

– Ecografie oculară (evidențiază abces orbitar).

– CT sau RMN orbitară se recomandă în prezența unei evoluții nefavorabile sau în cazul unui dubiu de diagnostic. Ajută în localizarea abcesului, determinarea extensiei intracraniane și orientarea drenajului acestuia.

TABELUL I Diagnostic diferențial între celulita preseptală și cea orbitară

Semne și simptome	Celulita preseptală	Celulita orbitară
Durere	Disconfort	Intensă
Febră	Nu	Da
Edem palpebral	Da	Da (în tensiune)
Chemozis	Nu	Da
Proptoză	Nu	Da
Motilitate oculară	Normală	Redusă, dureroasă
Edem papilar	Nu	Da
Defect pupilar aferent	Nu	Da

Diagnosticul diferențial se face cu:

– Celulita preseptală.

– Tromboza de sinus cavernos (rar cu febră, afectare de nervi cranieni III, IV, V, VI, oftalmoplegie bilaterală, pacient obnubilat sau somnolent).

– Mucormicoza, afecțiune gravă a orbitei și sinusurilor, cu prognostic vital rezervat, care apare la pacienții imunodeprimați (diabet, HIV, leucemii).

– Orbitopatia tiroidiană (fără febră, cu exoftalmie uni- sau bilaterală).

– Pseudotumora orbitară (debut cu durere locală în afebrilitate, inflamația mușchilor perioculari, sclerei, grăsimii orbitare și a glandei lacrimale).

– Tumori: rhabdomiosarcom, retinoblastom (frecvent la copii), tumori ale glandei lacrimale (adulți).

Tratament: celulita orbitară este o urgență oftalmologică atât la copii, cât și la adulți. Pacienții trebuie spitalizați, instituit tratament antibiotic intravenos de urgență [Tabelul II] și consult interdisciplinar: ORL, neurologie, neurochirurgie; oprirea tratamentului antiinflamator nesteroidian, dacă a fost început.

TABELUL II Tratamentul celulitei orbitare

Copii	Adulți
Amoxicilină cu Acid clavulanic	Cefotaxim 1-2 g/8 h
Vancomicină 40 mg/kg × 3/zi (alergie la peniciline/ evoluție nefavorabilă sub tratamentul inițial)	Metronidazol 500 mg la 8 ore
Ceftazidim 30-40 mg/kg 8 ore, maxim 6 g/zi	Vancomicină 1 g/12 h (alergie la peniciline sau stafilococ MRSA)
Metronidazol 500 mg la 8 ore	

Tratamentul antibiotic intravenos se continuă până la 4 zile de afebrilitate, apoi se urmărește evoluția sub tratament 7-10 zile. Se recomandă urmărirea la 2 ore a pacientului, cu testarea vederii, tensiunii intraoculare și a reflexului pupilar.

În celulita secundară unei sinuzite, durata tratamentului este de 3-4 săptămâni.

DACRIOCISTITA

Reprezintă inflamația sacului lacrimal secundar unei obstrucții a canalului nazolacrimal ce împiedică drenajul normal de la nivelul sacului lacrimal în nas. Staza cronică a secrețiilor duce la infecția sacului lacrimal. Se poate manifesta sub formă acută sau cronică. Etiologia infecțioasă

cea mai frecventă este reprezentată de stafilococ sau streptococ, însă trebuie suspectată și infecția cu bacterii Gram negative la pacienții diabetici sau cu alte patologii imunosupresive.

Clinic, se manifestă cu edem și eritem al zonei de sub cantul medial, distensia sacului și durere spontană sau la palpare.

Complicațiile includ formarea de dacriocistocel, conjunctivita cronică, celulita preseptală sau invazia septului cu dezvoltarea de celulită orbitară.

Tratamentul constă în antibioterapie orală cu amoxicilină/acid clavulanic. Asocierea compreselor calde este utilă pentru drenarea conținutului purulent.

Antibioterapia topică nu este utilă, deoarece antibioticele nu ajung la locul infecției și nu penetrează suficient la nivel tisular.

Tratamentul intravenos este rezervat cazurilor grave asociate cu celulită preseptală sau celulită orbitară.

Dacă există expresie spontană de secreție purulentă la nivelul punctului lacrimal, se realizează masaj cu drenarea atentă a mucocelului; produsul patologic este trimis în laborator pentru examenul microbiologic.

Drenajul în faza acută este contraindicat (risc de fistulizare).

După puseul inflamator, se poate recurge la dacriocistorinostomie și repermeabilizarea canalului nazolacrimal pentru prevenirea epiforei și a recurențelor infecțioase.

Dacriocistita cronică apare în cazul pacienților cu distensie cronică de sac lacrimal. Se manifestă prin expresie spontană a unei secreții mucoide și a unor episoade recurente de conjunctivită. Se recomandă excluderea unei formațiuni tumorale și apoi repermeabilizarea chirurgicală a canalului nazolacrimal. [3,6]

BIBLIOGRAFIE

1. Callegan M., Gregory-Ksander M., Willcox M., Lightman S., Ocular inflammation and infection. Int J Inflam 2012;2012:403520.
2. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and practice of infectious diseases, 7th ed. p. 1561-1562.
3. Kanski J.J., Bowling B., Clinical Ophthalmology, 7th ed. Elsevier, 2012.
4. Chiseliță D., Ghid practic de urgențe în oftalmologie. Iași, 2018.
5. www.eyewiki.com/trachoma.
6. Yanoff M., Duker J.S., Ophthalmology, 4th ed. Elsevier, 2014.
7. Jackson T.L., Moorfields Manual of Ophthalmology. Mosby, 2008.
8. Durand M.L., Endophthalmitis. Clin Microbiol Infect 2013;19(3):227-34.
9. Lin P., Infectious Uveitis. Curr Ophthalmol Rep 2015;3(3):170-183.
10. Mandell, Douglas and Bennett's. Principles and practice of infectious diseases, 7th ed. p. 1537.
11. Ocular Infections. In Tabbara K.F., Abu El-Asrar A.M., Khairallah M. (eds.), Essentials in Ophthalmology. Kindle Edition, 2014.

INFECȚII ALE CAVITĂȚII ORALE, GÂTULUI ȘI CAPULUI

Simona Mureșan

INFECȚII ODONTALE ȘI PARODONTALE

În cavitatea bucală există în mod obișnuit peste 500 de specii bacteriene aerobe și anaerobe. Flora de la acest nivel variază în funcție de vârstă, erupție dentară, prezența focarelor dentoparodontale, dietă, igienă orală, terapie antibiotică, boli sistemice, terapie antineoplazică etc. Factorii ce influențează echilibrul dinamic al microbiocenozei în cadrul ecosistemului cavității orale sunt potențiali declanșatori ai unei infecții care, în cele mai multe cazuri, are o componentă anaerobă, cu atât mai bine reprezentată cu cât infecția este mai profundă, sau multiplicarea bacteriană mai rapidă sau de mai lungă durată, ceea ce duce la consumul accelerat al oxigenului și crearea condițiilor locale tot mai favorabile pentru un mediu anaerob. Necroza tisulară determinată de infecțiile anaerobe duce și ea la scăderea potențialului oxidoreducător și favorizarea în continuare a anaerobiozei, odată cu reducerea vascularizației și a capacității de apărare locală a organismului. Condiții locale de scădere a rezervelor de oxigen pot fi create și de o infecție cu germeni aerobi, ce poate preceda anaerobii.

Infecțiile odontale și parodontale cauzate numai de bacterii anaerobe se întâlnesc în 50% din cazuri, infecțiile mixte (aerob-anaerobe) în 44% din cazuri, iar cele strict cu aerobi în 6%. Infecțiile anaerobe au avut o perioadă de declin în jurul anilor 1990 în SUA, după care, conform unui studiu al clinicii Mayo, tendința este de creștere constantă până în prezent. [1].

Anaerobii se găsesc în mod obișnuit în sulcusurile gingivale (șanțurile creviculare), pungile parodontale, placa dentară, cariile profunde, criptele amigdaliene, salivă, mucoasa bucală sau pe suprafața limbii. Cocii anaerobi Gram pozitivi se evidențiază în 65% din cazuri, în timp ce bacilii Gram negativi anaerobi se decelează în 75% din infecții. [2]

Principalii anaerobi cu rol în infecțiile odontale și parodontale sunt [3]:

Cocii Gram pozitivi: *Peptostreptococcus (P. micros, P. magnus, P. asaccharolyticus, P. anaerobius, P. prevotii), Peptococcus niger, streptococi microaerofili.*

Bacili Gram negativi: *Fusobacterium (F. necrophorum, F. nucleatum, F. varium), Porphyromonas (P. gingivalis, P. asaccharolyticus), Prevotella (P. oralis, P. melaninogenica), Bilophila wadsworthia, Campylobacter gracilis.*

Bacili Gram pozitivi nesporulați: *Actinomyces, Propionibacterium (propionicum, acnes), Bifidobacterium dentium.*

Coci Gram negativi: *Veillonella parvula.*

Principalii aerobi cu rol în infecțiile odontale și parodontale sunt:

Coci Gram pozitivi – *Streptococcus (S. viridans, S. pyogenes, S. anginosus),* specii de *Corynebacterium, Staphylococcus aureus,* inclusiv MRSA, stafilococi coagulazo-negativi.

Bacili Gram negativi aerobi, inclusiv *Pseudomonas aeruginosa,* specii de *Actinomyces.*

Placa dentară este un sistem ecologic microbian caracterizat prin activitate metabolică intensă și prin aderență crescută la suprafața dinților sau a altor structuri endoorale. [4]. Placa dentară poate să inițieze caria dentară sau să se calcifice, ducând la apariția tartrului. Indiferent de evoluția pe care o are, placa dentară reprezintă un factor local iritativ, un rezervor uriaș de germeni, care, în condiții favorabile, pot invada țesuturile și pot duce la apariția proceselor supurative.

Cu cât procesul carios este mai extins în profunzime și mai vechi evolutiv, cu cât igiena orală este mai deficitară, cu atât flora prezentă la acest nivel este mai pronunțat anaerobă și potențial mai virulentă, în condițiile deschiderii unei porți de intrare prin pulpa dentară sau la nivelul mucoasei orale. În conjuncție cu un organism tarat sau imunoincompetent (focarele dentare multiple asociindu-se frecvent cu o stare de nutriție precară a organismului), apar condițiile ideale pentru inițierea și propagarea unei infecții cu gravitate deosebită.

Gingivita

Gingivita este inflamația gingiilor provocată de bacteriile plăcii dentare și de tartrul dentar. Deseori, primul semn este sângerarea gingivală, provocată de obicei de periajul dentar. Gingiile sunt edematiate, de culoare roșie (normal gingiile au o nuanță de roz), cu sensibilitatea crescută. În timp, apare retracția gingivală. 8 din 10 persoane cu vârsta

peste 35 de ani prezintă o formă de gingivită. Gingivita reprezintă primul stadiu al parodontozei. Tratată corect și la timp este reversibilă.

Parodontopatia marginală cronică progresivă

Pungile parodontale prezintă în mod frecvent condiții ideale de anaerobioză, mai ales în absența unui periaj dentar sistematic, generând gingivite, uneori ulcero-necrotice, parodontite juvenile localizate sau nu, pericoronarite sau, în cazul extracțiilor dentare, infectează plăgile osteomucoase rezultate în urma extracției, cu apariția osteitei alveolare (alveolitei postextracționale).

Infecțiile sistemice au o incidență redusă, dar, dacă apar, gravitatea lor este deosebită și pun în pericol viața pacienților afectați.

Afecțiuni pulpoperiapicale

Pacientul acuză în antecedente durere determinată de pulpită. De obicei, dintele prezintă o leziune carioasă extinsă sau o obturație voluminoasă. În cazul necrozei pulpare apărute mai demult, cu afectare pulpoperiapicală cronică, este prezentă de obicei o modificare de culoare a dintelui afectat. Durerile sunt absente la sondarea endodontică în faza necrozei și gangrenei pulpare. Când apare parodontita apicală, dintele pare *„mai înalt"* și este sensibil la percuție axială și masticație. Dintele prezintă o sensibilitate marcată, fără a fi influențată de variații termice.

Odată cu formarea puroiului și progresia endoosoasă a supurației, durerea devine intensă și cu caracter pulsatil. Gingia care acoperă rădăcina poate fi ușor congestivă și sensibilă la palpare, dar nu este tumefiată atât timp cât inflamația se menține în stadiul endoosos. Sensibilitatea locală crește și mai mult în faza subperiostală, când secreția purulentă depășește corticala osoasă, iar periostul bogat inervat senzitiv este decolat de pe os. În final, după ce este străpuns periostul, diminuarea presiunii duce la amendarea sensibilității dureroase, dar acumularea secrețiilor purulente în părțile moi perimaxilare determină apariția tumefacției. [5,6]

Pericoronarita molarului de minte

Este infecția care afectează gingia și spațiul din jurul unui molar de minte erupt sau pe cale să erupă. Infecția este cu floră mixtă.

Clinic, se caracterizează prin durere localizată, tumefacție și trismus. Molarii mandibulari sunt situați intraosos, mai aproape de corticala linguală, favorizând extinderea infecției spre fața internă a mandibulei. Pericoronarita în sine nu prezintă o gravitate deosebită, dar este o infecție potențial periculoasă, datorită posibilității extinderii în lojile învecinate și uneori în spațiile profunde, de-a lungul planurilor fasciale. [7]

BIBLIOGRAFIE

1. Lassmann B., Gustafson D.R., Wood C.M., Rosenblatt J.E., Reemergence of anaerobic bacteremia. Clin Infect Dis 2007 Apr 1;44(7):895-900.
2. Hupp J.R, Ellis E.III, Tucker M.R., Contemporary Oral and Maxillo-facial Surgery, 5th ed. Mosby/Elsevier, 2008.
3. Streinu Cercel A., Angelescu M., Analele Institutului de Boli Infecțioase „Prof. Dr. Matei Balș", Vol. II. Edit. Făgăraș Print, 2002.
4. Lung T., Juncar M., Onișor F., Infecțiile Faciale și ale Regiunii Cervicale. Edit. Medicală, București, 2010.
5. Burlibașa C., Chirilă I., Gănușă N., Gogălniceanu D., Herescu C., Lung T., Matei I., Pricop M., Rotaru Al., Surpățeanu M., Urtilă E., Chirurgie orală și Maxilofacială. Edit. Medicală, București, 2005.
6. Hamza Nashaat S., Farrel J., Straus M., Bonomo R.A., Deep Fascial Space Infection of the Neck: A Continuing Challange. South Med J 2003.
7. Chow A.W., Infections of the oral cavity, neck and head. In Bennett J.E., Dolin R., Blaser M.J., Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th ed. Elsevier/Saunders, Philadelphia, PA, 2015.

INFECȚII CERVICOFACIALE

Infecțiile capului și gâtului au cauze interne și externe, cel mai frecvent întâlnite fiind cele interne.

Cauze interne: odontogene, faringoamigdaliene, formațiuni tumorale infectate de la nivelul cavității bucale, litiaza salivară infectată (inițial afectează glanda salivară afectată, apoi se poate extinde spre țesuturile vecine), complicațiile extracției dentare (în condițiile neîndepărtării țesutului patologic de la nivelul alveolei dentare), complicațiile tratamentelor stomatologice (endodontice, ortodontice sau protetice).

Cauze externe: plăgi ale tegumentelor feței și gâtului (murdare cu pământ și noroi), mușcături produse de om și animale la nivelul regiunii cervicofaciale [1], fracturi ale oaselor maxilare cu deplasarea acestora, interesarea mucoasei gingivale și pătrunderea florei endoorale (fracturile în regiunea dentată a maxilarelor sunt întotdeauna deschise în mediul bucal, datorită prezenței gingiei la acest nivel, care fiind aderentă de os este lezată în timpul producerii fracturii, generând o plagă osteomucoasă, deci o poartă de intrare), corpi străini pătrunși în interiorul țesuturilor, complicațiile anesteziei locoregionale în cazul nerespectării asepsiei și antisepsiei, complicațiile septice ale intervențiilor chirurgicale la cap și gât (rare, dar cu evoluție potențial severă, interesând loji profunde cervicofaciale).

Cauza cea mai frecventă a infecțiilor la nivelul țesuturilor moi ale capului și gâtului o reprezintă infecțiile odontale și infecțiile faringoamigdaliene.

INFECȚII CERVICOFACIALE ODONTOGENE

Etiologie. Bacterii aerobe – *Streptococcus pyogenes* (cel mai frecvent întâlnit), *Streptococcus anginosus, Streptococcus viridans, Staphylococcus aureus,* inclusiv MRSA, bacili Gram negativi aerobi, inclusiv *Pseudomonas aeruginosa,* specii de *Haemophilius, Actinomyces.*

Bacterii anaerobe – *Peptostreptococcus, Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp. (sindromul Lemierre), *Porphyromonas* spp.

Fungi – *Candida* și *Aspergillus* (la pacienții imunodeprimați).

Fiziopatologie. Modalitatea de producere a infecțiilor din cavitatea bucală, cu germeni aerobi și anaerobi, este destul de bine cunoscută. După inocularea în țesuturile profunde, microorganismele din grupul Streptococcus sintetizează hialuronidaza, care favorizează răspândirea lor în țesuturile conjunctive și apariția celulitei, distrugând în același timp arhitectura normală a substanței fundamentale intercelulare. Produșii de metabolism ai streptococilor creează apoi un mediu favorabil dezvoltării anaerobilor, prin eliberarea nutrienților esențiali, scăderea pH-ului tisular, consumarea rezervelor de oxigen, scăderea în continuare a potențialului oxido-reducător. Astfel este favorizată multiplicarea bacteriilor anaerobe. Aceasta face ca bacteriile anaerobe să predomine. Ele sintetizează colagenaza și se produc liza și necroza țesuturilor.

Există astfel o corelație între tipul clinic de infecție și modul de progresie a florei de la aerob la anaerob. Ea se caracterizează prin modificarea progresivă a florei patogene din cadrul infecției spre un spectru predominant anaerob, pe măsură ce condițiile locale favorizează dezvoltarea acestui tip de microorganisme în lipsa unei apărări eficiente a organismului și în condițiile în care metabolismul bacterian consumă oxigenul din țesuturi și accentuează și mai intens selecția anaerobilor. Astfel, în stadiul de abces predomină bacteriile anaerobe, acestea fiind marea majoritate a microorganismelor evidențiate prin cultură.

Infecțiile odontogene evoluează din punct de vedere fiziopatologic în patru faze. În primele 3 zile se derulează faza de inoculare, caracterizată prin tumefacție moale, palidă la suprafață, ușor sensibilă la palpare, corespunzătoare aspectului anatomopatologic de inflamație seroasă (exsudativă). Simptomele debutează prin congestie locală, ce determină în regiunea afectată roșeață și creșterea temperaturii locale. Dilatarea vaselor capilare datorită congestiei crește distanța dintre celulele endoteliale și favorizează exsudatul, care duce la edem local. După alte 3-5 zile, tumefacția devine dură, roșie sau violacee, cu sensibilitate vie. Este faza de celulită acută, cu aspect histopatologic de inflamație seromucoasă și mucopurulentă. Când încep să predomine anaerobii, la 5-7 zile de la debut, în cen-

trul zonei de tumefacție apare lichefierea, caracteristică pentru stadiul de inflamație supurativă sau purulentă.

Evoluția poate fi influențată, în toate aceste faze, de reactivitatea organismului. În cazul unei bune funcționări a mecanismelor de apărare, colecția purulentă poate fi circumscrisă de o membrană piogenă, luând formă de abces, ulterior având tendința de evacuare, fie la suprafața tegumentelor, fie într-o cavitate (orală, faringe etc.), prin crearea unui traiect fistulos. În prezența unei apărări ineficiente a organismului, infecția evoluează difuz, sub formă de flegmon. În prezența unei flore bacteriene virulente și a unei apărări ineficiente sau absente a organismului împotriva infecției, evoluția poate lua forme necrozante, cu extensie rapidă și risc letal.

La finalul evoluției, abcesul drenează spontan la tegument sau la nivelul mucoaselor (sau este drenat chirurgical). Este faza de rezoluție. În această etapă, după evacuarea secrețiilor purulente, sistemul imun (competent) distruge bacteriile, urmând repararea și vindecarea. [2]

O altă modalitate de evoluție este cronicizarea celulitei în cazul unor microorganisme cu virulență scăzută sau unei antibioterapii defectuoase, inclusiv subdozată. Din punct de vedere clinic, aceste forme necesită un timp mai lung de tratament și, de multe ori, sunt dificil de tratat.

Infecțiile odontogene au ca punct de plecare pulpa dentară sau parodonțiul marginal (sau ambele). Prima variantă poate fi mult mai agresivă, datorită extinderii necrozei tisulare de la nivelul dintelui devitalizat prin foramenul apical al rădăcinii în osul alveolar învecinat. Bacteriile predominant anaerobe prezente la nivelul gangrenei pulpare progresează spre spațiul intraosos periapical al dintelui. Intensitatea infecției depinde de virulența bacteriilor, factorii de rezistență ai gazdei, regiunea anatomică (profunzimea țesuturilor afectate), în strânsă relație cu favorizarea condițiilor de anaerobioză (după mecanismele descrise mai sus). Pacienții cu afecțiuni sistemice prezintă un risc crescut pentru infecțiile odontogene. Acestea apar de la un dinte infectat in situ, prin complicații ale cariei dentare sau ale unei parodontite marginale, sau după extracția dentară, chiar în prezența tratamentului antibiotic oral. Intervalul de timp necesar apariției infecției poate varia de la mai puțin de o zi până la 1-3 săptămâni. [3,4]

Lanțul fiziopatologic al infecțiilor odontogene pornește de la placa dentară spre procese carioase dentare, care nu se vindecă niciodată spontan, ci progresează spre pulpită, necroză pulpară, gangrenă pulpară, parodontită apicală, care apoi evoluează din profunzime spre osul maxilar (superior sau inferior) și disemineză în părțile moi perimaxilare.

Există trei faze clinice de evoluție ale parodontitei apicale: ***faza endoosoasă,*** până la străpungerea corticalei osoase celei mai fragile sau

celei mai apropiate, apoi ***faza subperiostală,*** care se continuă după efracționarea periostului cu ***faza submucoasă.***

În funcție de reactivitatea organismului, conjugată cu virulența microorganismelor, evoluția spontană ulterioară poate fi spre circumscriere și evacuare printr-o cale naturală de drenaj (fistulizare) sau poate lua un caracter difuz, extensiv, cu alterarea stării generale și progresia spre structuri vitale (baza craniului sau mediastin), șoc toxico-septic și exitus.

În funcție de caracteristicile clinice și extensie, infecțiile odontogene ale părților moi perimaxilare pot fi clasificate în: ***infecții localizate,*** circumscrise, de tipul *abcesului* (celulite supurate circumscrise de spațiile fasciale cervicofaciale, fără o membrană piogenă propriu-zisă), și ***infecții difuze,*** de tipul *flegmonului* sau *fasciitei necrozante,* care se extind de-a lungul planurilor fasciale la diferite regiuni ale feței, gâtului, cu progresie spre mediastin sau baza craniului și care pot determina bacteriemie și diseminare sistemică.

De la nivelul dinților maxilari, extinderea infecției se poate face spre:

– *spații superficiale ale feței:* loja geniană, infraorbitar, palatul dur anterior sau posterior;

– *spații profunde ale capului:* spațiul infratemporal (spațiul pterigomaxilar), cu extensie spre baza craniului (mai frecvente în cazul punctiilor septice în scop anestezic).

Extensia supurației odontogene spre sinusul maxilar se poate propaga prin vena angulară spre endocraniu, unde poate produce tromboză de sinus cavernos. În cazuri rare, mai ales la adolescenți de sex masculin în jurul vârstei de 14, 15 ani, se poate extinde prin sistemul diploic venos spre endocraniu, cu apariția unui abces cerebral sau empiem subdural.

Extensia infecției de la dinții mandibulari este mai frecventă spre:

– *lojile superficiale:* submandibulare, sublinguale și submentoniere; spațiul buccinatomaxilar (abcesul migrator), spațiul mandibulomaseterin, uneori cu traiect ascendent spre spațiul temporal superficial;

– *lojile profunde:* extensia în spațiul laterofaringian și retrofaringian adiacent, iar de aici caudal spre gât: laterocervical, jugulocarotidian și spre mediastin; extensie spre infratemporal (pterigomandibular), uneori cu traiect ascendent spre spațiul temporal profund. [5]

Diagnostic. Diagnosticul infecțiilor odontogene se efectuează prin examen clinic, imagistic (radiologic clasic de cele mai multe ori, tomografie computerizată din incidențe multiplanare) și examen bacteriologic, cu testarea sensibilității la antibiotice a microorganismelor izolate.

Examenul clinic poate evidenția la palpare crepitații gazoase ale țesuturilor afectate, iar la incizie și drenaj secreția, uneori purulentă, frecvent sub forma unei serozități murdare, redusă cantitativ, extrem de fetidă.

Secreția menționată se asociază în cazurile grave cu necroze tisulare și fasciale.

Examenele imagistice cuprind radiologia clasică în cazurile cu supurații ale lojilor superficiale, fiind necesare pentru precizarea dintelui cauzal (ortopantomografie, radiografii retroalveolare) sau a extensiei în sinusuri paranazale (radiografia semiaxială de craniu). În cazurile cu supurații difuze, examenul CT poate face diagnosticul diferențial între celulită și abces. Prezența gazelor este sugestivă pentru diagnosticul supurațiilor anaerobe. Pentru supurațiile intracraniene este indicată examinarea RMN.

Examenul bacteriologic și testarea sensibilității la antibiotice a microorganismelor izolate se efectuează în infecțiile extinse dincolo de procesul alveolar, în infecțiile rapid progresive, în cazurile cu tratamente antibiotice multiple în antecedente, în infecțiile recurente, la persoanele imunodeprimate (alcoolism, diabet zaharat, malnutriție, leucemii, limfoame, tumori maligne, tratament imunosupresiv, radioterapie). Examenul bacteriologic este esențial pentru documentarea infecției. Trebuie acordată o importanță deosebită tehnicii de recoltare, precum și transportului la laborator, deoarece bacteriile anaerobe rezistă puțin odată îndepărtate din mediul lor, iar produsul recoltat poate fi contaminat ușor dacă tehnica de prelevare nu previne acest lucru.

Nu se pot efectua culturi anaerobe din prelevate pe tampoane sterile de la suprafață; se preferă prelevarea secrețiilor prin puncție, în special percutanată, direct din locul infecției, sau prelevarea de țesuturi pentru examen histopatologic.

Tratamentul infecțiilor părților moi perimaxilare de natură odontogenă. Tratamentul chirurgical trebuie să fie agresiv și precoce, să cuprindă incizii largi, cu explorarea exhaustivă a spațiilor fasciale afectate, cu drenajul tuturor lojilor infectate. Trebuie subliniat rolul vital, hotărâtor al inciziei și drenajului tuturor spațiilor afectate. Inciziile sunt indicate chiar și în stadiul de celulită acută seroasă, nefiind necesară confirmarea colecției purulente (prin palpare, puncție-aspirație, examinări radiologice). Tratamentul care se impune în toate aceste cazuri este cel ***chirurgical*** și constă în crearea unor căi de drenaj eficiente al secrețiilor de la nivelul supurației, corelat cu rezolvarea chirurgicală (conservativ sau radical) a dintelui cauzal, după stingerea fenomenelor inflamatorii acute.

Dacă în chirurgia generală principiul este de a plasa inciziile la locul de fluctuență maximă, în cazul infecțiilor de cap și gât (cu atât mai mult la cele anaerobe), ***inciziile vor fi plasate decliv*** față de spațiile anatomice afectate, pentru a împiedica stagnarea secrețiilor (favorizând anaerobioza) și a realiza o evacuare cât mai rapidă și constantă a spațiilor anatomice

implicate. Acest principiu este general valabil, fie că este vorba de infecții ale lojilor superficiale, fie ale lojilor profunde.

În infecțiile cele mai severe, secreția purulentă poate lipsi cu desăvârșire, din incapacitatea organismului de a se apăra eficient și de a declanșa procese de fagocitoză. În aceste cazuri, în urma deschiderii spațiilor afectate se scurge o secreție fetidă, seroasă, murdară, redusă cantitativ, iar scopul principal este oxigenarea țesuturilor afectate pentru a distruge mediul de anaerobioză favorabil metabolismului bacterian. În urma lavajelor repetate cu soluții oxigenate, a antibioterapiei corecte, aplicată în doze mari, strict parenteral, preferabil pe un abord venos central, situația se poate ameliora. Evacuarea prin drenaj a secrețiilor din spațiile profunde ale gâtului este favorabilă și datorită decompresiei, cu reducerea disfagiei, odinofagiei și dispneei, cu ameliorarea condițiilor de alimentație pentru pacient.

Antibioterapia este necesară și foarte utilă pentru a se împiedica extinderea locală sau diseminarea sistemică a infecției. [2]. Trebuie subliniat că, în lipsa susținerii concomitente a stării generale în infecțiile grave, în lipsa sau insuficienta apărare proprie a organismului împotriva infecției, antibioterapia nu poate suprima infecția, iar prognosticul pacientului este sever.

Apariția puroiului în plagă după o perioadă susținută de tratament bine condus reprezintă un semn cert de evoluție favorabilă, împreună cu ameliorarea stării generale, semnificând apariția fagocitozei și faptul că mecanismele de apărare încep să funcționeze.

Infecțiile care se extind de la nivelul dinților în cavitatea bucală la nivel superficial se tratează, de către medicul dentist, prin incizie, drenaj, în fazele acute, și rezolvarea dintelui cauzal după amendarea fenomenelor inflamatorii acute, fie radical (extracții dentare), fie conservativ (rezecții apicale, chiuretaj parodontal etc.).

În cazul unei infecții difuze, extinse sau care afectează spațiile profunde ale capului și gâtului, este necesară intervenția medicului specialist de chirurgie orală și maxilofacială. În aceste cazuri apar dificultăți în respirație și deglutiție, trismus moderat sau mai frecvent sever, tumefacție extinsă dincolo de limita procesului alveolar, febră înaltă sau absentă, la organisme imunosupresate. [6]

Infecțiile odontogene sunt de obicei infecții moderate și ușor de tratat, mai ales dacă se limitează la lojile superficiale. În infecțiile difuze sau care implică afectarea lojilor profunde, gravitatea este deosebită și, în lipsa tratamentului adecvat, mortalitatea este frecvent peste 30%.

Antibioterapia este indicată atunci când există dovezi ale extinderii procesului infecțios la țesuturile și fasciile profunde, când infecția depășește capacitatea organismului de a se apăra, în prezența celulitei, trismusului, limfadenitei, a febrei peste *38,5°C*, pericoronaritei severe, osteomielitei.

Antibioticele utilizate, în funcție de gravitatea infecției: penicilină, amoxicilină, amoxicilină cu acid clavulanic, clindamicină, metronidazol, moxifloxacin, imipenem, meropenem, vancomicină, linezolid, eventual antifungice în funcție de specia izolată și fungigramă.

Nu este indicată administrarea antibioticelor în caz de dureri dentare, abces periapical, extracții dentare multiple la organisme imunocompetente, pericoronarită ușoară, drenajul abcesului vestibular.

Asociat tratamentului chirurgical și antibiotic se administrează antialgice, uneori antiinflamatorii, se asigură hidratarea adecvată și susținerea stării generale.

Eșecul tratamentului infecțiilor odontogene poate avea următoarele cauze: tratament chirurgical insuficient sau neadecvat, lipsa de răspuns din partea organismului gazdă, prezența de corpi străini, antibioterapie ineficientă (lipsa complianței pacientului, penetrabilitate redusă la locul infecției, subdozare, alegerea incorectă a preparatului).

Uneori, cu tot tratamentul chirurgical și antibiotic corect condus, în infecțiile severe mortalitatea este semnificativă și poate fi evitată doar prin tratament intensiv, precoce, agresiv, complex: chirurgical, antibiotic, de susținere a stării generale și reechilibrare hidro-electrolitică. [2]

Infecțiile spațiului submandibular. Spațiul submandibular se întinde de la osul hioid până la corticala internă a ramurii orizontale a mandibulei. Este mărginit superior de mușchiul milohioidian și loja sublinguală, iar inferior de tegumentul regiunii submandibulare și fascia cervicală superficială. Comunică cu loja sublinguală posterior de mușchiul milohioidian, în zona recesului glandei submandibulare. Infecțiile la acest nivel apar cel mai frecvent de la molarii 2 și 3 mandibulari.

Loja submandibulară reprezintă un fel de „placă turnantă", datorită poziției anatomice, care o face să comunice cu o serie de spații vecine, superficiale și profunde. Din acest motiv, majoritatea lojilor superficiale pot fi abordate prin incizii plasate în regiunea submandibulară, deoarece comunică: anterior cu loja submentonieră, superior cu loja geniană și mandibulomaseterină (pe fața externă a mandibulei), cu loja sublinguală (prin recesul glandei submandibulare, înapoia mușchiului milohioidian), cu spațiul pterigomandibular (pe fața internă a ramurii ascendente a mandibulei), cu loji profunde: spațiul laterofaringian (parafaringian) și cu loja parotidiană spre posterior.

Comunicarea cu spațiul laterocervical și jugulocarotidian spre inferior nu este favorabilă din punct de vedere terapeutic, pentru că o infecție poate disemina în această direcție, dar nu poate fi drenată eficient printr-o incizie submandibulară, ci este necesară o altă incizie (de obicei, pe marginea anterioară a mușchiului sternocleidomastoidian), care să respecte principiul declivității, enunțat anterior.

Angina Ludwig, sau flegmonul planșeului bucal, definește prezența infecției difuze de la nivelul spațiilor: sublingual, submentonier și submandibular, bilateral.

Clinic, majoritatea bolnavilor sunt tineri, fără antecedente patologice semnificative, cu infecții odontogene. Se prezintă cu dureri la nivelul cavității bucale, disfagie, trismus, dispnee, anxietate. [7]

La examenul obiectiv se constată la nivelul gâtului tumefacție eritematoasă, dură, lemnoasă, dar lipsește în mod obișnuit fluctuența. Bolnavul este febril, cu stare toxică. Există edem important al limbii și planșeului bucal, care împinge limba superior și posterior, cavitatea bucală fiind menținută deschisă. Starea generală este alterată progresiv, cu puls rapid, filiform, tensiune în scădere și febră absentă sau cel mult subfebrilități (datorită incapacității de apărare a organismului).

Gravitatea este deosebită, infecția se poate extinde extrem de rapid și să producă edemul și obstrucția căilor aeriene superioare și decesul. [8]

Tratamentul necesită doze mari de antibiotice: penicilină sau ampicilină/sulbactam în asociere cu metronidazol.

Este important să se efectueze drenajul chirurgical al tuturor lojilor afectate, lavaje frecvente cu soluții oxigenate, debridarea țesuturilor care se necrozează în etape succesive și menținerea liberă a căilor aeriene, traheostomie sau intubație orotraheală.

Infecțiile spațiului infratemporal. Spațiul infratemporal (sau groapa zigomatică) este împărțit în două compartimente de „buchetul lui Riolan": spațiul prestilian (anterior) și retrostilian (posterior). Spațiul prestilian este împărțit de mușchiul pterigoidian în două compartimente: unul extern, *pterigomandibular,* și unul intern, *pterigomaxilar.*

Din punct de vedere clinic, spațiul pterigomaxilar și cel pterigomandibular prezintă o importanță deosebită, deoarece punctiile anestezice efectuate de stomatologi pentru tratamentul endodontic sau extracția molarilor se adresează unor nervi senzitivi localizați în aceste spații (nervul alveolar inferior, lingual și bucal în spațiul pterigomandibular sau nervii alveolari superiori și posteriori în spațiul pterigomaxilar).

Flora orală aerobă și anaerobă (mai ales în cazul unei cavități bucale cu igienă precară și focare dentare multiple) poate fi inoculată prin punctie septică în aceste spații profunde, unde poate găsi condiții ideale de anaerobioză.

Simptomatologia este lipsită de tumefacție, din cauza profunzimii, până în stadiile avansate ale infecției. Simptomele apar constant la 48-72 de ore de la punctia septică și se manifestă prin trismus și hemicranie. Deși este vital să fie recunoscută ca o supurație de spațiu infratemporal conform acestor simptome, frecvent se administrează un antibiotic sau un antiinflamator, ce nu face decât să selecționeze o floră și mai agresivă, rezistentă, în timp ce local condițiile de anaerobioză cresc, iar pacientul

nu se mai poate alimenta din cauza trismusului tot mai marcat, ceea ce duce la scăderea și mai pronunțată a apărării și evoluția spre o stare extrem de gravă, deosebit de dificil de tratat, care pune viața în pericol. Infecția poate disemina din acest spațiu în toate direcțiile: în sus spre fosa temporală, profund spre baza craniului, spațiul laterofaringian și retrofaringian, inferior spre loja marilor vase și mediastin. Aceste direcții sunt prioritare, extensia nu întâmpină obstacole și, de aceea, nu se produce o tumefacție evidentă (care ar trebui să străbată mușchiul pterigoidian intern, mandibula și mușchiul maseter ca să se exteriorizeze). Tratamentul este chirurgical, prin deschiderea largă a spațiilor afectate, drenaj decliv și lavaje abundente, frecvente, cu soluții oxigenate, concomitent cu antibioterapie susținută, cu spectru anaerob în principal.

Infecțiile spațiului retrofaringian. Apar în majoritatea cazurilor la copii, fiind cauzate de:

– amigdalite, otite, sinuzite, extensii profunde ale infecțiilor odontogene;

– extinderea infecțiilor de la nivelul altor regiuni: abcese din spațiul parafaringian, submandibular (angina Ludwig) sau prevertebral;

– diseminarea pe cale limfatică de la infecții aflate la distanță, cu afectarea ganglionilor limfatici retrofaringieni;

– secundar traumatismelor produse în timpul alergării cu obiecte în cavitatea bucală. [8,9,10]

Spațiul se întinde între fascia prevertebrală și cea bucofaringiană, între baza craniului și bifurcația traheii, se continuă inferior cu mediastinul superior, iar lateral cu spațiul parafaringian.

Tabloul clinic constă în tuse spastică, disfagie, voce nazonată, cu afectarea căilor aeriene. Pot apărea obstrucție nazală posterioară, împingerea în jos a palatului, dispnee.

La examenul obiectiv se observă un pacient febril, cu stare generală alterată, toxică, cu moderată redoare a cefei și regurgitare esofagiană, tumefacție moale a peretelui faringian posterior, adenopatii laterocervicale, frecvent unilateral. În cazul apariției complicațiilor, se constată indurație sensibilă de-a lungul marginii anterioare a mușchiului sternocleidomastoidian (tromboză de venă jugulară), hemoragii otice, nazale și la nivelul cavității bucale (ruptura arterei carotide). [6]

Investigațiile imagistice constau în radiografia țesuturilor moi din zona laterală a gâtului (lărgirea zonei, evidențierea unui abces între zonele transparente ale căilor aeriene și măduva spinală), ecografie de părți moi, CT (se poate diferenția abcesul de celulită), RMN (se indică atunci când se suspicionează extinderea infecției la SNC). [2]

Complicații: efect de masă, cu obstrucția căilor aeriene superioare; ruperea abcesului cu aspirația puroiului și secundar apariția asfixiei sau pneumoniei; extinderea infecției la mediastinul posterior, de-a lungul fas-

ciei prevertebrale; extinderea infecției lateral, cu afectarea carotidei și venelor jugulare, cu apariția trombozei de venă jugulară, rupturii de arteră carotidă; extinderea infecției posterior, cu apariția osteomielitei coloanei vertebrale, cu eroziuni, luxații la acest nivel și leziuni medulare; fasciită necrozantă, sepsis, deces. [4]

Tratamentul infecțiilor spațiului retrofaringian constă în drenaj chirurgical prompt și eficient, combinat cu antibioterapie în doze mari, administrate intravenos.

INFECȚII CERVICOFACIALE NEODONTOGENE

În infecțiile capului și gâtului, în special în stadiul cronic: sinuzite cronice, otite, mastoidite, amigdalite, abcese periamigdaliene, limfadenite, se întâlnesc frecvent bacterii anaerobe. Proporția bacteriilor anaerobe în aceste cazuri variază de la 30-50% în otitele cronice, până la 90% în mastoiditele cronice în care s-a intervenit chirurgical. [3,9,11]

Infecțiile spațiului parafaringian. Spațiul parafaringian sau laterofaringian ocupă o zonă critică în regiunea gâtului, deoarece comunică cu celelalte spații fasciale, fiind, din acest punct de vedere, pentru lojile profunde ceea ce este spațiul submandibular pentru cele superficiale.

Este delimitat lateral de către glanda parotidă, mandibulă, mușchiul pterigoidian intern, medial de către faringe, posterior comunică cu spațiul retrofaringian, superior cu baza craniului, inferior cu fascia glandei submandibulare.

Spațiul se divide într-un compartiment anterior, ce conține țesut grăsos, ganglioni limfatici, mușchi, și un compartiment posterior, ce conține carotida, vena jugulară internă, nervii cranieni IX, X, XII.

Infecțiile din această zonă au punct de plecare faringita, amigdalita, abcesul amigdalian, post-amigdalectomia, infecțiile ultimilor molari, mastoidita, otita, parotidita.

Etiologia este determinată de etiologia focarului primar de infecție.

Simptomatologia variază în funcție de compartimentul afectat. Dacă infecția este la nivelul compartimentului anterior, pacientul prezintă odinofagie, disfagie, poate să prezinte dispnee, trismus, spasm al pterigoidienilor, hiperpirexie, stare generală alterată, tumefacție dureroasă laterocervical și la nivelul mușchiului sternocleidomastoidian, tumefacție posterior de ultimii molari, tumefacție parotidiană, glanda fiind împinsă lateral.

Afectarea compartimentului posterior poate fi amenințătoare de viață, prin prezența pachetului vasculonervos. Se constată stare septică, minimă durere și trismus. Tumefacția poate trece neobservată, deoarece este profundă, în spatele arcului palatofaringian. Complicațiile infecțiilor de la

acest nivel sunt: tromboza venei jugulare interne, erodarea arterei carotide comune sau a ramurilor acesteia, paraliziile nervilor cranieni afectați, insuficiența respiratorie obstructivă prin edemul laringian, progresia infecției în spațiul retrofaringian, mediastinul inferior, baza craniului.

Examenul imagistic prin CT sau RMN precizează compartimentul afectat. [5,6,12]

Tratamentul se face în spital, prin drenaj chirurgical larg și, la nevoie, repetat, doze mari de antibiotice administrate parenteral. Deoarece bolnavul poate să prezinte brusc obstrucție laringiană, acesta va fi atent observat tot timpul, uneori fiind necesară traheostomia profilactică.

O formă severă, deosebit de gravă, de infecție necrozantă a acestui spațiu este reprezentată de ***sindromul Lemierre,*** echivalentul pentru această lojă (și uneori continuatorul) anginei Ludwig de la nivelul planșeului bucal, cu evoluție în/spre spațiul laterofaringian și apoi descendent jugulocarotidian sau ascendent spre baza craniului. [13,14,15]

Actinomicoza cervicofacială

Actinomicoza este o infecție cronică supurativă și granulomatoasă relativ rară, dată cel mai frecvent de *Actinomyces israelii,* dar și de *A. naeslundii* sau *A. viscosus*. Deși poate să apară la orice vârstă, este mai frecventă în a doua decadă de viață, la sexul masculin.

Este de 4 ori mai frecventă la nivelul capului și gâtului, decât în restul organismului. Este produsă de bacterii cu virulență scăzută, care fac parte din flora normală a cavității bucale la nivelul cariei dentare, plăcii dentare sau tartrului. Infecția apare când bacteria este inoculată la nivelul țesuturilor traumatizate recent în urma extracțiilor dentare, în prezența mai multor dinți cu leziuni carioase profunde, leziuni minore ale cavității bucale, fracturi ale oaselor feței. Afectează inițial țesuturile moi, apoi se înfiltrează în țesuturile învecinate, inclusiv la nivelul osului. [4,16]

La început apare un nodul nedureros, care se ramolește în centru, treptat devine fluctuent și fistulizează. Tegumentul este eritematos, violaceu, de consistență crescută, lemnoasă și poate cuprinde mai multe formațiuni nodulare, cu zone de fluctuență. Când acestea fistulizează spontan, se observă o secreție purulentă cu grunji alb-gălbui, rezultând mai multe traiecte sinuoase. De obicei, fistulele sunt multiple, cu aspect de „stropitoare". Drenajul spontan se face pe o perioadă lungă de timp, bolnavul percepând o durere de intensitate scăzută.

Nu este prezentă adenopatia satelită decât atunci când se asociază alte tulpini bacteriene, iar starea generală nu este afectată. Tratamentul implică doze mari de penicilină (10-20 MU/zi), drenajul colecțiilor profunde, tratamentul dinților cauzali cu suprimarea sursei și pansamente locale cu soluții iodate (Lugol, Povidone-iodine).

BIBLIOGRAFIE

1. Finegold S.M., Anaerobic Bacteria in Human Disease. Academic Press, Orlando, Fla, 1977.
2. Hupp J.R, Ellis E.III, Tucker M.R., Contemporary Oral and Maxillo-facial Surgery, 5th ed. Mosby/Elsevier, 2008.
3. Brook I., Management and Prevention of odontogenic Infections. Medscape Infect Dis 2003.
4. Lung T., Juncar M., Onișor F., Infecțiile Faciale și ale Regiunii Cervicale. Edit. Medicală, București, 2010.
5. Chow A.W., Infections of the oral cavity, neck and head. Bennett J.E., Dolin R., Blaser M.J. (eds.), Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th ed. Elsevier/Saunders, Philadelphia, PA, 2015.
6. Hamza Nashaat S., Farrel J., Straus M., Bonomo R.A., Deep Fascial Space Infection of the Neck: A Continuing Challange. South Med J 2003.
7. Streinu Cercel A., Angelescu M., Analele Institutului de Boli Infecțioase „Prof. Dr. Matei Balș", Vol. II. Edit. Făgăraș Print, 2002.
8. Ocasio-Tascó Marí Elena, Martínez Miriam, Cedeño A., Torres-Palacios A., Alicea E., Rodríguez-Cintró W., Ludgwigs Angina: An Uncommon case of chest pain. South Med J 2005.
9. Brook I., Aerobic and Anaerobic bacteriology of peritonsillar abscess in children. Acta Pediatr Scand 1981.
10. Palmer A.L., Strain J.D., Henry D.B., Karrer F.M., Simoes E.A.F., Postanginal sepsis after oropharyngeal trauma. Pediatr Infect Dis J 1995;14:249-251.
11. Brook I., Microbiology of retropharyngeal abscesses in children. Am J Dis Child 1987;141(2):202-4.
12. Burlibașa C., Chirilă I., Gănuță N., Gogălniceanu D., Herescu C., Lung T., Matei I., Pricop M., Rotaru Al., Surpățeanu M., Urtilă E., Chirurgie orală și Maxilofacială. Edit. Medicală, București, 2005.
13. Stahlman G.C., DeBoer D.K., Green N.E., Fusobacterium Osteomyelitis and Pyarthrosis: A Classic Case of Lemierre's Syndrome. J Pediatr Orhtop 1996;16:529-532.
14. Lassmann B., Gustafson D.R., Wood C.M., Rosenblatt J.E., Reemergence of anaerobic bacteremia. Clin Infect Dis 2007 Apr 1;44(7):895-900.
15. Golpe R., Marin B., Alonso M., Lemierre's syndrome (necrobacillosis). Postgrad Med J 1999;75:141-44
16. Felz M.W., Smith M.R., Disseminated actinomycosis: multisystem mimicry in primary care. South Med J 2003;96:294-299.

INFECȚII ALE TRACTULUI DIGESTIV

INFECȚIA CU HELICOBACTER PYLORI

Ioan Alexandru Oproiu

Infecția cu Helicobacter pylori (Hp) a fost recunoscută de Robin Warren (1979) și Barry Marshall (1982), care au dovedit prezența bacteriei în leziunile de gastrită cronică. De la prima descriere și până în prezent, infecția cu Hp a schimbat fundamental aspectele etiopatogenice, fiziopatologice și terapeutice ale gastritei cronice, ulcerului gastric și duodenal, adenocarcinomului gastric.

Date bacteriologice. Particularitățile genetice și biochimice au încadrat acest microorganism în genul *Helicobacter,* infirmându-se considerațiile inițiale care l-au inclus în genul Campylobacter.

Helicobacter pylori are un tropism unic și specific pentru epiteliul mucosal gastric, dar și metaplazic. Este un germen Gram negativ, care se izolează în culturi în condiții de microaerofilie.

Virulența Hp reprezintă rezultatul cumulativ al motilității sale spectaculoase și sintezei de molecule citotoxice pe care le secretă.

a. Colonizarea gastrică se datorează unor proprietăți care asigură supraviețuirea, reproducerea și protecția în mediul gastric acid în care nu poate rezista nici un alt microorganism. Factorii prin care se realizează colonizarea gastrică sunt următorii:

– motilitatea datorită flagelilor, dar și formei sale spiralate, care permite germenului să fugă din ariile cu un pH foarte acid către arii cu un pH mai puțin acid sau chiar alcalin;

– ureaza, enzimă sintetizată și secretată de Hp în cantități mai mari decât orice alt microorganism. Prin urează se generează amoniu (NH4) și monocloramine, care alcalinizează mediul peribacterian. Se pare însă că

ureaza nu reprezintă un mecanism strict necesar pentru colonizare, deoarece în stomac există tulpini de Hp ureazo-negative. Ureaza este însă antigenică și stimulează sistemul imun al gazdei, favorizând inflamația mucoasei gastrice.

b. Aderența de mucoasa gastrică. Hp are tropism pentru epiteliul de tip gastric, de care aderă printr-o adezină fibrilară. Prin aderență se produce o leziune epitelială mascată, care activează polimeraza actinică, cu distrugerea membranei celulare. Este dovedit că o aderență insuficientă se însoțește de leziuni epiteliale reduse. Rezultă că diminuarea aderenței Hp constituie o țintă terapeutică anti-Hp.

Generarea leziunilor tisulare. Hp sintetizează și secretă numeroase molecule complexe cu rol proinflamator și citotoxic.

a. Endotoxinele Hp sunt reprezentate de lipopolizaharidele care fac parte din învelișul bacteriilor Gram negative:

– componenta lipid A stimulează elaborarea citokinelor și distruge integritatea mucoasei prin interferența cu lamilina din celulele mucosale;

– inhibă sinteza mucinei și astfel scade rezistența mucoasei gastrice la factorii agresivi luminali;

– proteina Hp activatoare de proteină și porinele imunologic active generează procesul inflamator prin proprietățile chemotoxice de recrutare a neutrofilelor și macrocitelor în lamina proprie.

b. Citotoxina vacuolară A (VacA) produce vacuole în celulele epiteliale. Este sintetizată de gena VacA și este o protoxină cu greutate moleculară de 140 kDa, care în momentul secreției este procesată în forma matură și activă, cu o greutate de 90 kDa. De remarcat că numai 50% din tulpinile Hp procesează toxina matură. Toxina matură este implicată în geneza gastritei cronice și ulcerului gastric. Are și un efect imunomodulator, supresiv, care favorizează cronicizarea infecției cu Hp.

c. Antigenul asociat citotoxinei (cytotoxin-associated antigen – CagA). Acest antigen asociat citotoxinei este o proteină cu greutate moleculară de 120-140 kDa, sintetizată de gena CagA. Este o proteină puternic antigenică. Determină un răspuns inflamator intens prin stimularea producției de interleukină-8.

În funcție de expresia VacA și CagA există două fenotipuri: I (VacA și CagA+) și II (VacA și CagA–). Tulpinile de Hp I produc o inflamație gastrică mai mare și se asociază mai fecvent cu ulcerul gastric, cancerul gastric și limfomul MALT.

d. Proteina inflamatorie membranară externă (outer membrane inflammatory protein – OipA). Are o greutate moleculară de 34 kDa și este asociată cu patogenicitatea inflamatorie crescută a tulpinilor de Hp.

e. Proteinele de șoc termic (heat shock proteins – Hsp). Rolul celor două proteine de șoc termic (HspA și HspB) nu este clar elucidat.

f. Alți factori virulenți sunt asociați cu CagA și contribuie la patogenicitatea Hp:

– factorul indus prin contact cu epiteliul (ICE). Este asociat cu producerea ulcerului peptic;

– adezina legată de antigenul de grup sanguin (blood group antigen-binding adhesin = BabA).

Prevalența infecției cu Hp. Studiile de prevalență a infecției cu Hp au evidențiat existența unor diferențe mari în diferite arii geografice de pe glob și faptul că prevalența infecției este direct influențată de condițiile igienice și social culturale ale populațiilor respective. Se estimează că 50% din populația globului este infectată cu Hp. În Europa de Vest, în orașele din Danemarca, prevalența infecției este de 17%, în Franța de 20% la adulți, iar la St. Petersburg de 88%. Infecția cu Hp are o prevalență mai mică la populația din țările europene vestice și nordice în comparație cu țările din sud și est. În Europa se înregistrează o tendință de scădere a prevalenței infecției cu Hp și a incidenței cancerului gastric. Fără să existe un studiu statistic competent, în România se observă, de asemenea, o scădere a frecvenței infecției cu Hp asociată cu scăderea incidenței cancerului gastric.

În SUA prevalența infecției cu Hp se situează între 22-48%, cu o medie de 35%, și s-a găsit o legătură directă între prevalența înaltă a Hp și condițiile socio-economice și culturale mai precare.

În America de Sud investigarea prevalenței infecției cu Hp în șase state a evidențiat valori de 79,4% (70,1-84,7%).

Studiile de prevalență a infecției cu Hp în Japonia au arătat legătura strânsă cu condițiile socio-economice, cu o scădere rapidă asociată procesului de vesternalizare. Astfel, s-a remarcat o scădere semnificativă a procentului infecției cu Hp: 74,7% în 1970, 53% în 1980 și 35% în 2010.

La nivel global se remarcă o scădere progresivă a infecției cu Hp, în paralel cu îmbunătățirea condițiilor socio-economice și cu organizarea acțiunilor de diagnostic al infecției în diferite țări și grupuri populaționale.

Mecanisme patogenice:

Leziunile inflamatorii. Hp nu face parte din microorganismele invazive, dar, pe lângă citotoxinele secretate care produc leziunile celulare mucosale gastrice, generează și un răspuns inflamator prin intermediul mai multor factori și mecanisme:

– Preluarea produșilor antigenici de către celulele epiteliale, procesarea lor în lamina propria și activarea limfocitelor T și macrofagelor. Astfel, proteina de șoc termic, ureaza și lipopolizaharidele ajung la nivelul laminei propria prin ruperea joncțiunilor intercelulare și stimulează

producerea a numeroase citokine proinflamatorii: IL-1, IL-6, IL-8, TNF-alfa.

– Generarea de anticorpi de tip IgG și IgA la nivelul mucoasei, cu rol în producerea injuriilor locale (gastroduodenale) și sistemice.

– Inducerea unui flux crescut de leucocite și trombocite, cu formarea de agregate leucocito-trombocitare. Agregarea plachetară este posibil să contribuie la manifestările nondigestive ale infecției Hp, cum ar fi trombocitoza idiopatică și bolile cardiovasculare.

– Interleukina-8 și alte citokine. Tulpinile Hp CagA și VacA stimulează producerea de interleukină-8. Hp, prin activarea factorului nuclear kappa B (NF-kB), crește generarea de interleukină-8. Aceasta intensifică procesul inflamator, deoarece este un factor chemotactic puternic prin activarea neutrofilelor și atragerea celulelor inflamatorii în mucoasa gastrică. Eradicarea Hp este urmată de reducerea ARNm pentru TNF-alfa și IL-8.

Gastrita cronică. Prima consecință a mecanismelor multiple și complexe de inducere a leziunilor inflamatorii sunt leziunile de gastrită.

Studii retrospective și prospective au dovedit că primul stadiu de inflamație gastrică produsă de Hp este gastrita neutrofilică.

Rezultatele numeroaselor studii, dintre care unele „experimentale pe om", concluzionează că stadiul de gastrită acută neutrofilică se însoțește de hipoclorhidrie, ceea ce constituie o condiție care favorizează existența infecției cu Hp.

Dacă microorganismul supraviețuiește, se stabilește o stare de echilibru între gazdă și Hp. Această stare face ca infecția să fie de lungă durată și să se instaleze leziunile de gastrită cronică, cu evoluție progresivă. În 10% din cazuri gastrita cronică evoluează, în timp, către boala ulceroasă.

Din punct de vedere topografic, leziunile inflamatorii se extind din porțiunea antrală, în porțiunea verticală gastrică, iar histopatologic leziunile evoluează de la forma superficială de gastrită către gastrita atrofică, uneori cu metaplazie și evoluție către cancer gastric (1%).

Infecția cu Hp și cancerul gastric. Asocierea infecției Hp cu cancerul gastric este dovedită prin argumente epidemiologice, clinice și histopatologice.

• Studiile epidemiologice din Japonia, SUA și Europa au demonstrat că riscul de cancer gastric la persoanele cu Hp este de 6 ori mai mare decât la populația neinfectată.

Agenția Internațională de Cercetare în Cancer constată că în țările dezvoltate 36% din cancerele gastrice sunt atribuite Hp, iar în țările în curs de dezvoltare – 47%. În anul 1994 Agenția a clasificat Hp ca agent cancerigen la oameni.

Legătura între seropozitivitatea Hp și cancerul gastric este de necontestat și meta-analizele au arătat că seropozitivitatea Hp crește riscul adenocarcinomului gastric de peste două ori. Riscul relativ de cancer gastric este semnificativ mai mare la persoanele tinere, sub 29 de ani.

• Mecanismele care generează cancerul gastric prin infecție cu Hp depind de particularitățile gazdei și de patogenicitatea Hp.

Este stabilit faptul că polimorfismul unor citotoxine, în special IL-13, induce factori favorizanți pentru adenocarcinomul gastric centrocorporeal. Concomitent, s-a demonstrat existența unui polimorfism în factorul de necroză tumorală (TNF-alfa), care crește riscul de cancer gastric. În același timp apare un dezechilibru între procesul de apoptoză celulară, care este inhibată, și factorii de proliferare, care sunt activați. Rezultă astfel o hiperproliferare celulară care favorizează neoplasmogeneza.

Regimul alimentar care promovează cancerogeneza gastrică activează și dezvoltarea intragastrică a Hp. Ingestia de alimente foarte sărate și alimentele procesate se cumulează cu acțiunea cancerigenă a Hp.

Deși nu există date concludente, se consideră că istoricul familial de cancer gastric reprezintă un factor de risc care, cumulat cu infecția cu Hp, favorizează oncogeneza gastrică.

Infecția cu Hp asociată cu limfomul și MALT gastric. Este cunoscut faptul că în mucoasa gastrică normală nu există țesut limfoid. Inflamația mucosală indusă de infecția Hp are însă limfocite provenite prin expansiunea celulelor B. De remarcat forma clinică patogenică MALT (mucosal-associated lymphoid tissue). Leziuni de MALT se întâlnesc la 95% din pacienții Hp pozitivi.

Infecția cu Hp și alte cancere digestive. Sunt semnalate asocieri între infecția cu Hp și alte cancere digestive, deși explicația acestora nu este bine elucidată.

Cancerul de colon reprezintă o asociere semnalată în infecția cu Hp, dar cu semnificație statistică redusă. Explicația constă în existența receptorilor de gastrină pe liniile de celule canceroase colonice.

Cancerul pancreatic asociat cu infecție cu Hp a fost dovedit printr-un studiu de meta-analiză în care s-au inclus 1 073 de pacienți cu neoplasm pancreatic și infectați cu tulpini Hp CagA pozitive. Se consideră că hiperaciditatea gastrică indusă de Hp favorizează dezvoltarea cancerului pancreatic.

Există și câteva studii care arată asocierea cancerului hepatobiliar cu infecția cu Hp. Se consideră că această asociere s-ar produce prin inflamație și proliferarea celulelor biliare induse de Hp.

Clinica infecției cu Hp. Infecția acută este cel mai adesea asimptomatică. Gastrita cronică este, de asemenea, cel mai adesea asimptomatică sau cu manifestări clinice minime (epigastralgii).

Diagnosticul infecției cu Hp. Infecția cu Hp poate fi diagnosticată prin metode „invazive", care folosesc examenul endoscopic, și prin metode neinvazive.

Metodele invazive se practică în timpul endoscopiei digestive superioare efectuate în scopul diagnosticului etiologic al suferinței pacientului. Se pot folosi mai multe variante:

– Testul ureazei pe fragmentul bioptic se face prin plasarea țesutului biopsiat într-un mediu special care conține uree. Este recomandabil ca fragmentele bioptice să fie prelevate din antrum gastric și din corpul gastric, pentru a se evita rezultate fals negative.

Prezența Hp se remarcă prin schimbarea culorii, datorită faptului că mediul devine alcalin datorită ureazei care hidrolizează ureea și generează amoniu. Se utilizează diferite preparate comerciale care au însă timpi de reacție diferiți, în funcție de mediul care se folosește.

Metoda are o sensibilitate și specificitate de 90%.

Rezultate fals negative pot apărea la pacienții care se găsesc în tratament cu inhibitori de pompă de protoni, preparate pe bază de bismut și la cei care au hemoragie digestivă superioară activă.

– Examenul histologic al fragmentelor biopsiate, care poate pune în evidență prezența Hp asociată cu inflamația mucoasei gastrice sau cu diferitele forme de leziuni precanceroase sau canceroase. Colorația cu hematoxilină-eozină dă rezultate foarte bune și evidențiază Hp și în prezența leziunilor gastrice. Colorația cu săruri de argint evidențiază mai bine prezența Hp, în special atunci când populația bacteriană este redusă, cu mențiunea că există dezavantaje în interpretarea leziunilor tisulare.

– Culturile bacteriene, obținute prin însămânțarea fragmentelor bioptice în mediul de cultură, necesită condiții de microaerofilie. Au avantajul că se poate determina sensibilitatea Hp la antibiotice. Metoda este greu de aplicat în mod curent, deoarece este nevoie de existența unui laborator de bacteriologie de mare acuratețe.

– Detectarea Hp prin PCR reprezintă o alternativă la cultura bacteriană.

Metodele noninvazive sunt:

– Testul de radiorespirometrie cu uree marcată cu ^{13}C și ^{14}C. Ureaza sintetizată de Hp hidrolizează ureea și eliberează bioxidul de carbon marcat ^{13}C și ^{14}C. Prezența și cantitatea acestor molecule marcate se determină în aerul expirat.

– Determinarea antigenului Hp în materiile fecale. Se poate folosi pentru diagnosticul inițial al infecției cu Hp, dar și pentru confirmarea eradicării infecției după tratament. Specificitatea și sensibilitatea acestui test sunt comparabile cu cea a testului ureazei. Rezultate fals negative pot fi prezente dacă pacientul este în tratament sau a fost în tratament cu inhibitori de pompă de protoni sau preparate de bismut.

– Testele serologice determină anticorpii anti-Hp din ser. Pozitivitatea testului are semnificația infecției Hp, dar nu constituie un argument pentru inițierea tratamentului anti-Hp, indiferent de titrul reacției. Anticorpii anti-Hp sunt prezenți de când se produce infecția cu Hp, însă persistă și după dispariția spontană sau sub tratament a Hp. Scăderea titrului anticorpilor după tratament nu este o dovadă sigură de eradicare.

Indicațiile testării Hp

1. Pacienții cu ulcer duodenal recidivat la care nu s-a făcut testarea Hp.

2. Pacienții la care s-a diagnosticat cancer gastric incipient sau limfom gastric (MALT).

3. Sindrom dispeptic la pacienți sub 60 de ani care nu au semne alarmante (scădere în greutate, anemie).

4. Sideropenie de cauză necunoscută, deoarece Hp, prin leziunile inflamatorii gastrice și hipoclorhidria secundară, induce maldigestia fierului.

5. Înainte de începerea tratamentului cu medicație antiplachetară, antiinflamatorie nespecifică, inclusiv acid acetilsalicilic.

6. Purpura idiopatică, trombocitopenică.

Nu este încă statuată indicația testării persoanelor care conviețuiesc cu pacienți Hp pozitivi.

Tratamentul infecției cu Hp. Durata tratamentului este de 14 zile. Această durată a fost stabilită datorită apariției din ce în ce mai frecvent a tulpinilor de Hp multirezistente. Antibioticele folosite în schema de triplă sau cvadruplă terapie sunt totdeauna asociate cu inhibitori de pompă de protoni, de regulă pantoprazol sau esomeprazol. Tratamentul se face numai la pacienții la care este stabilit diagnosticul de infecție cu Hp activă. Pentru a evita lipsa de răspuns la tratament din cauza unei tulpini Hp rezistente, este bine ca anamneza să stabilească antibioticele pe care pacientul le-a folosit în trecut pentru diferite infecții microbiene.

Antibioticele recomandate în prezent sunt următoarele:

1. Amoxicilina, în doze de 1 000 mg, de 2 ori pe zi. Reprezintă antibioticul folosit în toate combinațiile de tratament anti-Hp, cu excepția pacienților care au alergie la peniciline. Important de știut faptul că Hp nu a dezvoltat rezistență la amoxicilină.

2. Claritromicina, în doze de 500 mg, de 2 ori pe zi. Înainte de prescriere, pacientul trebuie întrebat dacă a mai fost tratat cu claritromicină, deoarece în această situație există posibilitatea ca Hp să fi căpătat rezistență la acest antibiotic.

3. Tetraciclina a fost utilizată puțin în tratamentul infecției Hp. Pe măsură ce tulpinile rezistente la claritromicină au devenit mai frecvente, tetraciclina este mai des utilizată.

Compușii de bismut au un efect antimicrobian prin acumularea în spațiul perimicrobian, unde se creează o concentrație activă după 2 ore de la administrare, și acționează prin distrugerea membranei bacteriene.

Aceste medicamente sunt grupate în diferite combinații, administrate pe o perioadă de 14 zile.

– Tripla terapie constă în administrarea amoxicilinei, tablete de 1 000 mg, de 2 ori/zi (după mic dejun și cină). Concomitent, claritromicină 500 mg, de 2 ori/zi, pe o perioadă tot de 14 zile. Administrarea de inhibitori de pompă de protoni pentru o perioadă de 28 de zile este obligatorie. La pacienții alergici la peniciline se înlocuiește amoxicilina cu metronidazolul, 500 mg, de 4 ori/zi.

– Terapia cvadruplă constă în adăugarea unui preparat de bismut la tripla terapie. Se administrează de obicei preparatul de oxid de bismut, în doză de 480 mg, de 2 ori/zi.

În tripla și cvadrupla terapie medicația este administrată concomitent. Există și terapia secvențională. Durează tot 14 zile și constă în administrarea de amoxicilină 1 000 mg, de 2 ori/zi, urmată de administrarea claritromicinei și metronidazolului în zilele 8-14. Și în terapia secvențială este obligatorie administrarea unui inhibitor de pompă de protoni, timp de 28 de zile.

Controlul eradicării se face între 2 și 4 săptămâni de la terminarea celor 28 de zile de tratament, printr-un test respirator cu uree marcată cu ^{13}C.

Tratamentul recurenței infecției Hp. Repozitivarea testelor Hp după tratament este posibilă fie prin lipsa de răspuns la tratament datorită unei tulpini rezistente (de regulă, la claritromicină), fie datorită unei reșute cu aceeași tulpină. Reinfecția este rară (<1-2%). Se recurge la așa-zisul tratament de salvare. În caz că recăderea s-a produs după tripla terapie inițială, atunci tratamentul de salvare se face prin cvadrupla terapie, care va conține preparatul de bismut plus levofloxacin (care înlocuiește claritromicina), tot pe o perioadă de 14 zile.

Bibliografie

1. Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ, Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 9th ed. Elsevier-Saunders, Philadelphia, PA, 2020, p. 2660-2668.
2. CMIT, Infection à Helicobacter pylori. In E. Pilly, 27e ed. Alinéa plus Éd, 2020, p. 391-393.
3. Guevara B, Cogdill AG, Helicobacter pylori: A Review of Current Diagnostic and Management Strategies. Dig Dis Sci 2020.
4. Kashyap D, Baral B, Verma TP, Sonkar C, Chatterji D, Jain AK, et al. Oral rinses in growth inhibition and treatment of Helicobacter pylori infection. BMC Microbiol 2020;20(1):45.
5. Marques AT, Vitor JMB, Santos A, Oleastro M, Vale FF, Trends in Helicobacter pylori resistance to clarithromycin: from phenotypic to genomic approches. Microbial Genomics 2020.

6. Ohnita K, Ogihara K, Matsushima K, Minami H, Akazawa Y, Yamaguchi N, et al, Mo1337 Characteristic of Uninfected or Eradicated Gastric Cancer. Gastrointest Endosc 2016;83(5):AB461-AB2.
7. Tariq H, Patel H, Kamal MU, Abbas N, Ameen M, Azam S, et al, Reevaluation of the Efficacy of First Line Regimen for Helicobacter pylori. Clin Exp Gastroenterol 2020;13:25-33.
8. Velazquez M, Feirtag JM, Helicobacter pylori: characteristics, pathogenicity, detection methods and mode of transmission implicating foods and water. Int J Food Microbiol 1999;53(2-3):95-104.

BOLI DIAREICE INFECȚIOASE – ASPECTE GENERALE

Cristina Popescu, Codruța Georgiana Carp, Alexandra Cireșă

Importanța problemei. [1]. Bolile diareice infecțioase reprezintă o reală problemă de sănătate publică, pe de o parte din cauza numărului mare de episoade de diaree raportate la nivel mondial anual (morbiditate importantă în anumite zone geografice), și, pe de altă parte, din cauza riscului de evoluție severă, în special în timpul calamităților naturale sau la anumite grupe populaționale (vârste extreme, pacienți imunodeprimați).

Legat de problema morbidității, la nivel mondial sunt raportate anual 3-5 miliarde de episoade de diaree. În ceea ce privește severitatea, sunt raportate anual la nivel mondial 1,2-1,4 milioane de decese, iar în cursul calamităților naturale, diareile reprezintă aproximativ 50% dintre cauzele de deces. În zonele geografice defavorizate, diareea reprezintă cauza majoră de deces în rândul populației pediatrice, ajungând până la 50% în unele zone, iar la nivel global, diareea reprezintă a patra cauza de deces până la vârsta de 5 ani, după pneumoniile acute. [1]

Definiție. [2,3,4]. Boala diareică reprezintă un sindrom cu severitate variabilă, de la rapid autolimitant, cum se întâmplă în majoritatea toxiinfecțiilor alimentare, la amenințător de viață, cum se întâmplă frecvent în diareea cu *Clostridium difficile*, în special la pacienții vârstnici. Acest sindrom se caracterizează prin două elemente majore: creșterea frecvenței scaunelor și creșterea fluidității acestora, cu eliminarea zilnică a unei cantități mai mari de materii fecale, de 300 g/24 h. Boala diareică acută are o evoluție mai scurtă de 14 zile, o diaree persistentă are o durată mai mare de 2 săptămâni, iar dincolo de o lună se poate pune

problema unei diarei cronice. Diareile infecțioase sunt de obicei diarei acute, cu durată de evoluție sub 2 săptămâni, excepție făcând diareea cu Clostridium difficile, care poate dura peste 2 săptămâni, iar dacă se iau în discuție și recidivele, se poate vorbi chiar de o diaree cronică.

Etiologie. [2,3,4,5,6,20]. Bolile diareice infecțioase sunt caracterizate printr-o mare diversitate din punct de vedere etiologic, putând fi implicate bacterii, virusuri, paraziți intestinali, fungi. Etiologia diferă în funcție de zona geografică: în zonele în curs de dezvoltare, cu igienă precară, predomină bolile diareice bacteriene, în timp ce în zonele geografice dezvoltate, infecțiile virale reprezintă principala cauză a bolii diareice. Deoarece ne confruntăm cu o creștere a numărului de pacienți imunodeprimați, sunt din ce în ce mai frecvente infecțiile fungice, inclusiv boli diareice date de fungi.

În figura 1 sunt prezentate principalele microorganisme implicate în producerea bolilor diareice.

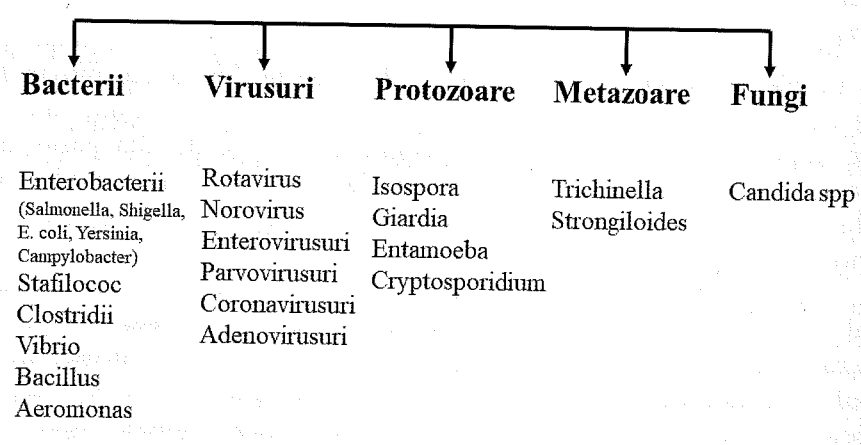


Fig. 1. Etiologia bolilor diareice. (Cristina Popescu, slide curs boli infecțioase pentru studenții anului VI, Medicină, UMF Carol Davila – nepublicat.)

Etiologia bacteriană, deși reprezintă doar aproximativ 20% dintre cauzele de diaree în țările dezvoltate, este responsabilă de cazurile severe, uneori amenințătoare de viață.

Enterobacteriile, bacili Gram negativi aerobi, reprezintă principala cauză bacteriană a bolii diareice, acestea putând fi implicate atât în toxiinfecții alimentare (*Salmonella enteritidis* și *Salmonella typhimurium* acoperă aproape 70% dintre toxiinfecțiile alimentare), cât și în boli diareice de cauză inflamatorie (*Shigella* spp., cauza dizenteriei bacteriene fiind principala bacterie evocată în aceste situații). Alte enterobacterii, precum

Yersinia spp. și *Campylobacter* spp., pot fi implicate în toxiinfecții alimentare, care de obicei trec neobservate (episoade diareice izolate, autolimitante) și care pot fi evocate în momentul apariției unor complicații importante, precum: artrită reactivă, sindrom Guillan-Barré, eritem nodos. [7]. Escherichia coli, prin subtipurile sale: enteroaderent, enterotoxigen (implicate în special în toxiinfecția alimentară) și enterohemoragic (implicat în diareea inflamatorie), poate produce boli diareice severe la copil. [8]. *Salmonella typhi* și *paratyphi* reprezintă etiologia febrei tifoide.

Stafilococul auriu, coc Gram pozitiv aerob, prin subtipurile sale fagice: I, III, IV, secretoare de enterotoxină, reprezintă a doua cauză a toxiinfecțiilor alimentare, după infecțiile cu Salmonella spp., sursa principală de infecție fiind reprezentată de om și de animal, prin focare infecțioase cutanate și faringiene.

Clostridiile, bacili Gram pozitivi anaerobi, pot fi implicate în toxiinfecția alimentară prin *Clostridium perfringens* (cauză foarte rară de toxiinfecție alimentară) și *Clostridium botulinum* (care poate produce uneori episod diareic în botulism) și în diareea inflamatorie prin *Clostridium difficile.* Colita pseudomebranoasă produsă de Clostridium difficile reprezintă în acest moment o problemă de sănătate publică, atât prin apariția din ce în ce mai frecventă ca infecție nozocomială, cât și prin gravitate, riscul de deces existând în special la persoanele vârstnice sau persoanele imunodeprimate.

Abuzul de antibiotice și nerespectarea regulilor de igienă reprezintă principalele probleme cu care se confruntă sistemul sanitar; în țările în care au fost introduse programe de stewardship, problema diareii cu *Clostridium difficile* fiind mult mai bine controlată.

Vibrio cholerae reprezintă agentul etiologic al holerei, o boală diareică acută severă produsă prin mecanism toxigen.

Genul Bacillus, bacili Gram pozitivi aerobi, cuprinde, printre alte subtipuri, subtipurile *cereus* și *subtilis,* care pot fi implicate în apariția toxiinfecțiilor alimentare. *Bacillus cereus* este subtipul cel mai implicat în producerea toxiinfecțiilor alimentare; se găsește în orez și poate produce diaree după reîncălzirea acestuia. [9]

Aeromonas hydrophila este un bacil Gram negativ facultativ anaerob, ce poate fi implicat în boli diareice mai ales după consum de apă contaminată (sunt descrise epidemii hidrice). Deși este implicat în infecții la gazde imunodeprimate, poate produce gastroenterite și la imunocompetenți.

Etiologia virală reprezintă 70-75% dintre cazurile de diaree în țările dezvoltate, cele mai incriminate virusuri fiind *Rotavirusul* la copii și *Norovirusul* la adult. Pe lângă acestea, și alte virusuri pot determina gastroenterocolite, asociind însă și alte manifestări clinice specifice:

– *Enterovirusurile* sunt virusuri cu poartă de intrare digestivă care se pot multiplica la poarta de intrare, producând un episod diareic tranzitoriu, dar și manifestări cutanate și mucoase (boala mână-picior-gură, herpangină), manifestări neurologice (meningite, meningoencefalite, paralizii prin afectarea neuronului motor central etc.), manifestări cardiace. [10,11]

– *Parvovirusurile* produc episoade diareice tranzitorii mai ales la copii. Cel mai implicat în infecții este *parvovirusul B19*, care produce însă în special leziuni cutanate eritematoase la copii (megaeritem epidemic), infecții la pacienții imunodeprimați, artrite la adulți etc. [12,13]

– *Coronavirusurile* și *adenovirusurile* pot produce episoade diareice tranzitorii.

Protozoarele: *Isospora belli* (numită mai nou *Cystoisospora belli*) este un parazit intestinal oportunist, care poate produce diaree cu evoluție trenantă la pacientul imunodeprimat, mai ales la pacientul infectat cu HIV. La pacientul imunodeprimat diareea evoluează trenant, putând determina dezechilibre ionice și metabolice, poate evolua favorabil sub tratamentul cu trimetoprim-sulfametoxazol, însă riscul de recurențe este foarte mare și depinde de gradul de imunodepresie.

Giardia este un parazit ce se dezvoltă în intestinul subțire și în căile biliare, putând fi implicat în diareea trenantă, ce asociază vărsături, scădere ponderală, dezechilibre metabolice și malnutriție. Măsurile de igienă precară reprezintă principalul factor de risc pentru această infecție.

Entamoeba hystolitica este un parazit anaerob care colonizează intestinul gros, rămânând de obicei în stadiul de infecție asimptomatică (90% din cazuri). În cazurile simptomatice, bogatul echipament enzimatic permite parazitului să traverseze bariera digestivă, să producă diaree prin mecanism inflamator (distrucția celulei intestinale și apariția dizenteriei amibiene), dar și manifestări la distanță (abcese hepatice, de exemplu). [14]

Cryptosporidium parvum este un parazit implicat în infecții digestive la imunodeprimați, produce diaree prin mecanism secretor, cu pierderi lichidiene masive, vărsături, deshidratare, dar și manifestări clinice la distanță (afecțiuni respiratorii, colecistite, hepatite). [15]

Metazoarele pot produce diaree tranzitorie în cadrul pasajului intestinal, însă tabloul clinic în aceste infecții este mult mai complex, cu implicarea de organe la distanță de tubul digestiv.

Fungii sunt din ce în ce mai implicați în infecții la imunodeprimați sau după terapii prelungite cu antibiotice. Speciile de *Candida* sunt cele mai implicate.

Noțiuni de fiziologie și fiziopatologie [2,3,4,6,16,19]:
Circuitul apei la nivelul tubului digestiv este prezentat în figura 2.

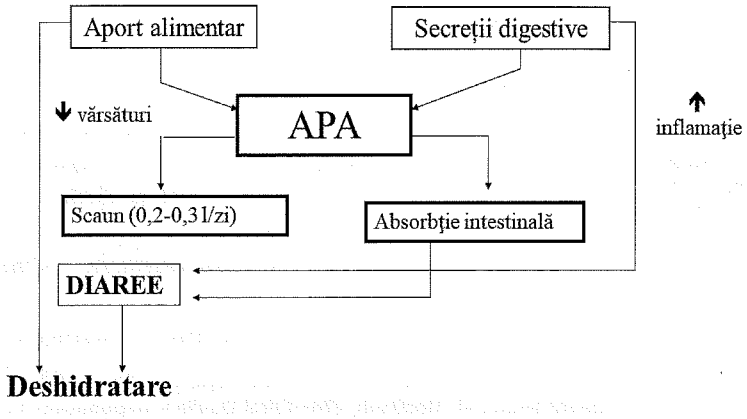


Fig. 2. Circuitul apei în tubul digestiv. (Cristina Popescu, slide curs boli infecțioase pentru studenții anului VI, Medicină, UMF Carol Davila – nepublicat.)

Așa cum se poate observa din figura 2, în condiții fiziologice, proveniența apei la nivelul tubului digestiv este dublă: aport exogen, în jur de 2 litri zilnic, și secreții digestive, aproximativ 7 litri zilnic (salivă 1 litru, suc gastric 2 litri, bilă 1 litru, secreții pancreatice 2 litri, secreție intestinală 1 litru). Cea mai mare cantitate de apă de la nivelul tubului digestiv se absoarbe la nivel intestinal: aproximativ 5 litri la nivel jejunal, 2-3 litri la nivelul ileonului, 1-2 litri la nivelul colonului. Aproximativ 200-300 ml/zi nu se absorb și participă la formarea scaunului.

În condițiile unei boli diareice infecțioase, crește cantitatea de apă de la nivelul tubului digestiv, în special prin creșterea secrețiilor digestive și prin scăderea absorbției din cauza inflamației apărute la nivelul mucoasei intestinale. În acest mod, cantitatea mare de apă rămasă în tubul digestiv determină accelerarea tranzitului intestinal și apariția diareii.

Deoarece apar și vărsături, scade aportul exogen de apă prin scăderea toleranței digestive, ceea ce duce la deshidratare, ca principală consecință negativă a unei boli diareice.

Rolul celulei intestinale în schimburile ionice

În figura 3 sunt prezentate principalele mecanisme care conduc la schimburi ionice în celula intestinală.

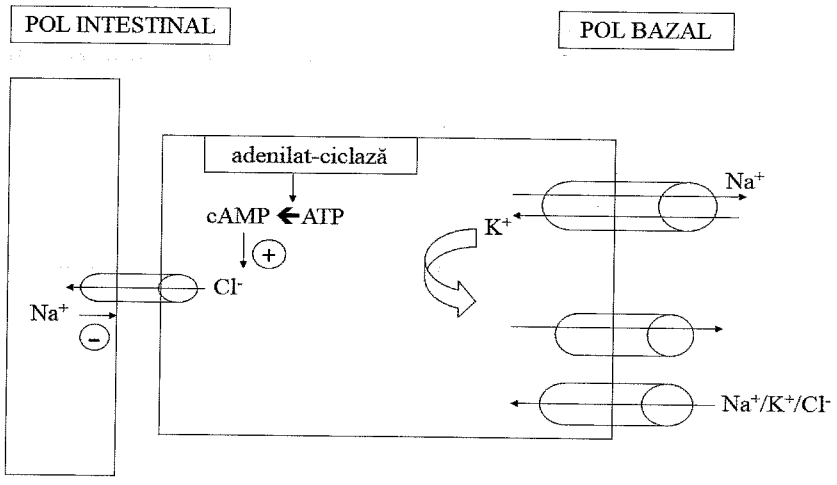


Fig. 3. Rolul celulei intestinale în schimburile ionice. (Cristina Popescu, slide curs boli infecțioase pentru studenții anului VI, Medicină, UMF Carol Davila – nepublicat.)

Schimburile ionice în celula intestinală se produc atât la polul bazal, cât și la polul intestinal, după cum urmează:

La polul intestinal: celula intestinală este o celulă care funcționează cu consum de energie, un rol major în transferurile ionice de la nivelul polului intestinal avându-l adenilat ciclaza, care are rolul de a transforma ATP în AMP ciclic. Rolul AMP ciclic la polul intestinal este unul major, acționând, pe de o parte, la nivelul canalului de clor, prin care clorul este eliminat din celulă în tubul digestiv (AMP ciclic determină menținerea deschisă a acestui canal), pe de altă parte, interferând cu absorbția sodiului din tubul digestiv în celula intestinală, în sensul blocării acesteia. În anumite tipuri de diaree, adenilat ciclaza este stimulată în special de toxine, crește cantitatea de AMP ciclic de la nivelul celulei intestinale, crește eliminarea clorului din celula intestinală în tubul digestiv și este blocată absorbția sodiului. În acest mod, în tubul digestiv rămân cantități crescute de sodiu și clor, iar conform presiunilor osmotice create, apa se va deplasa din celula intestinală în tubul digestiv, determinând creșterea cantității de lichide de la acest nivel.

La polul bazal există mai multe canale ionice care au rolul de a regla și, eventual, compensa pierderile produse la nivelul polului intestinal:

– Canalul de Na^+/K^+, care funcționează cu consum de ATP, prin care potasiul intră în celulă și sodiul iese din celula intestinală.

– Canalul $Na^+/K^+/Cl^-$ care, de asemenea, funcționează cu consum de ATP; prin intermediul acestui canal intră în celulă un flux izoelectric de ioni (2 molecule de clor împreună cu câte o moleculă de sodiu, respectiv potasiu).

– Canalul de K^+, prin care excesul de potasiu acumulat intracelular este excretat în exteriorul celulei intestinale.

În acest mod, în celula intestinală se acumulează sodiu și clor. Sodiul va părăsi celula intestinală ajungând în sânge la polul bazal, iar clorul în exces va fi eliminat la nivelul polului intestinal prin intermediul canalului selectiv de clor.

Etapele producerii diareii [17]

Din punct de vedere fiziopatologic, se parcurg mai multe etape în producerea unei diarei, începând cu ingestia agentului microbian, continuând cu depășirea barierelor naturale de apărare ale organismului și terminând cu multiplicarea agentului microbian la nivel intestinal. Există și etape facultative în procesul patogenic, care se regăsesc doar la anumite microorganisme, cum ar fi: aderența la celula intestinală, toxigeneza și invazivitatea.

Ingestia agentului microbian. Calea de transmitere în cazul bolii diareice este cea digestivă, iar pentru producerea unei diarei este necesară ingestia unei anume cantități microbiene, care poartă numele de inocul. Inoculul diferă în funcție de tipul de bacterie (10-100 unități formatoare de colonii – UFC – pentru *Shigella* spp., 1 000 UFC pentru *E. coli enterohemoragică*, 10^5-10^8 UFC pentru *Salmonella* sau *Vibrio*) și de particularități ale pacientului (la pacienții cu gastrite hipoacide, este suficient un inocul microbian mai mic decât în cazul celor cu o secreție gastrică normală).

Depășirea barierelor naturale de apărare. Organismul uman încearcă să se apere de agresiunea microbiană, primele mecanisme de apărare folosite fiind reprezentate de barierele de apărare, care, în cazul diareii, încep încă din cavitatea bucală și continuă pe întregul tract digestiv:

a. Cavitatea bucală participă la mecanismele de apărare prin intermediul lizozimului pe care îl conține saliva și care are proprietăți antibacteriene.

b. Stomacul este organul în care se distrug multe dintre microorganismele ingerate, în principal datorită acidului clorhidric conținut de secreția gastrică: ouă de paraziți, bacterii, virusuri etc. Pacienții cu rezecție gastrică, cu gastrită hipoacidă sau cei cu tratamente prelungite cu inhibitori de pompă de protoni fac mai ușor episoade diareice.

c. Intestinul intervine în apărarea antiinfecțioasă în special prin intermediul motilității care realizează eliminarea cât mai rapidă a agentului microbian din tubul digestiv. Totodată, la nivel intestinal se remarcă și alte mecanisme de apărare, precum:

– Mucusul, care se interpune între agentul microbian și situsurile de fixare de la nivelul celulelor intestinale.

– Flora saprofită, care realizează competiție cu flora patogenă, atât pe situsurile de fixare, cât și pe substratul nutritiv. În plus, anaerobii, care sunt majoritari la nivelul tubului digestiv, produc acizi grași, pH acid și previn astfel colonizarea cu patogeni. Distrugerea florei saprofite intestinale poate conduce la diaree cu Clostridium difficile, în special la pacienții cu tratamente prelungite cu antibiotice. Microbiota intestinală reprezintă un subiect abordat frecvent în cercetare, în ultimii ani.

– IgA secretorie la poarta de intrare: deși aparent nu există imunitate împotriva bacteriilor implicate în diaree, s-a observat că cei care călătoresc în zone endemice pentru boli diareice fac mai frecvent diaree decât localnicii (diareea turistică), explicația fiind existența unor mecanisme locale de apărare, prin IgA secretorie specifică existentă la poarta de intrare după contacte repetate cu un anumit agent microbian.

Pe lângă aceste mecanisme locale de apărare împotriva infecțiilor, intervin și mecanisme sistemice de apărare, atât imunitatea umorală (IgM și IgG), cât și imunitatea celulară (macrofage, monocite, limfocite).

Multiplicarea agentului microbian este etapa esențială în apariția unei boli diareice, în funcție de locul de multiplicare a acestuia fiind descrise principalele trei mecanisme de apariție a diareilor:

– Multiplicare în tubul digestiv pentru mecanismul secretor sau toxic.

– Multiplicare în celula intestinală pentru mecanismul inflamator sau citotoxic.

– Multiplicare în membrana bazală pentru mecanismul invaziv.

a. Diareea prin mecanism secretor (toxic) [18]. [Fig. 4]

Mecanism. În acest tip de diaree agentul etiologic este o bacterie secretorie de toxină, fiind descrisă fie ingerarea toxinei preformate în aliment (mai ales pentru *stafilococ, Bacillus cereus* și *Clostridium botulinum*), fie ingerarea bacteriei care nu penetrează în celula intestinală, se multiplică în lumenul tubului digestiv, producând în timpul multiplicării o enterotoxină. Enterotoxina determină ulterior stimularea adenilat ciclazei celulare, creșterea cantității intracelulare de AMP ciclic, cu deschiderea secundară a canalului de clor și scăderea absorbției sodiului.

Consecința este că în tubul digestiv vor rămâne cantități mari de clor și sodiu, apa ajungând în tubul digestiv în funcție de presiunile osmotice create.

Consecințe clinice. Tabloul clinic este alcătuit din: vărsături, diaree apoasă, voluminoasă, fără produse patologice (fără mucozități, fără sânge), dureri abdominale difuze, fără febră în mecanismul toxic pur. Principala complicație în cazul acestui tip de diaree este deshidratarea, care uneori asociază tulburări hidro-electrolitice și acido-bazice, prin pierderile ionice apărute.

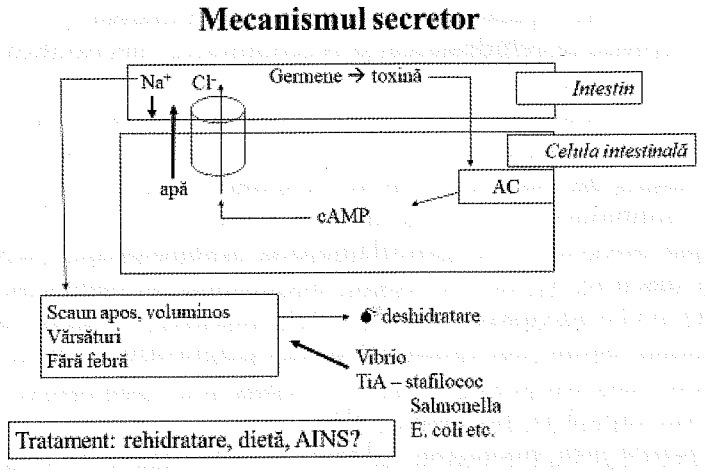


Fig. 4. Diareea prin mecanism secretor (toxic). (Cristina Popescu, slide curs boli infecțioase pentru studenții anului VI, Medicină, UMF Carol Davila – nepublicat.)

Etiologie. Prototipul pentru acest tip de diaree este holera (infecția cu *Vibrio cholerae*).

Prin același mecanism se produc toxiinfecțiile alimentare care au ca principali agenți etiologici:

– *Salmonella typhimurium* și *Salmonella enteritidis;*
– *Staphylococcus aureus*, tipuri fagice I, III, IV;
– *Escherichia coli enterotoxigenă (ET)* și *enteroaderentă (EA);*
– *Bacillus cereus;*
– *Clostridium perfringens;*
– *Yersinia enterocolitica;*
– *Campylobacter jejuni.*

În figura 5 sunt prezentate principalele etiologii ale toxiinfecțiilor alimentare, în funcție de locul de eliberare a enterotoxinei.

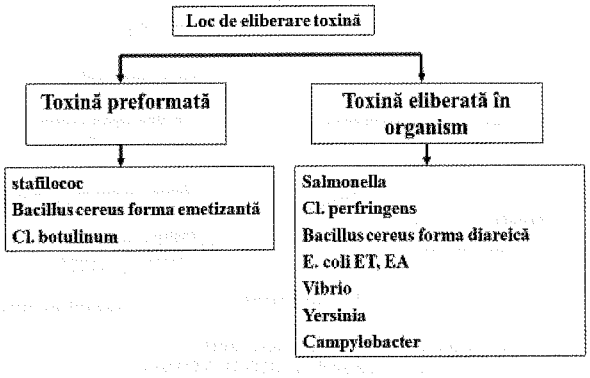


Fig. 5. Etiologia mecanismului secretor. (Cristina Popescu, slide curs boli infecțioase pentru studenții anului VI, Medicină, UMF Carol Davila – nepublicat.)

Tratament. Principala măsură terapeutică în diareile prin mecanism secretor o reprezintă rehidratarea și reechilibrarea electrolitică și acido-bazică a pacientului.

Terapia cu antibiotice are indicații limitate: în holeră, în toxiinfecția alimentară cu *Salmonella,* la anumite categorii de pacienți (imunodeprimații, purtătorii de material protetic vascular, osos, cardiac), iar durata terapiei cu antibiotice este scurtă (maxim 5 zile).

Terapia patogenică cu antiinflamatorii nesteroidiene (AINS) poate fi luată în discuție, având în vedere mecanismul patogenic și faptul că AINS poate inhiba adenilat ciclaza din celula intestinală. Uneori însă, acestea nu pot fi administrate din cauza efectului de agravare a vărsăturilor.

Terapia suportivă și *simptomatică:* antiemetice, antitermice, dietă, trecerea cât mai rapidă la hidratare orală.

b. Diareea prin mecanism inflamator (citotoxic) [19]. [Fig. 6]

Mecanism. În acest tip de diaree agentul etiologic este o bacterie cu potențial citotoxic, care are factori suplimentari de agresivitate ce permit penetrarea în celula intestinală. Odată pătrunsă în enterocit, bacteria se multiplică, determinând distrugerea acestuia, denudarea mucoasei și paralizia plexului mienteric.

Consecințe clinice. Principala consecință negativă este depășirea barierei digestive și riscul de sepsis.

Tabloul clinic este caracterizat prin diaree de volum mic (deoarece fecalele stagnează de-a lungul colonului secundar paraliziei plexului mienteric), cu mucozități și sânge (din cauza denudării mucoasei intestinale), uneori cu aspect de scaune mucopiosanguinolente, cu dureri abdominale importante, localizate mai ales pe cadrul colonic, cu tenesme rectale (reflex de defecație, dureros, din cauza excitării terminațiilor nervilor rușinoși, cu eliminarea unei cantități minime de fecale – spute rectale) și sindrom infecțios general, cu febră, frison și alterarea stării generale.

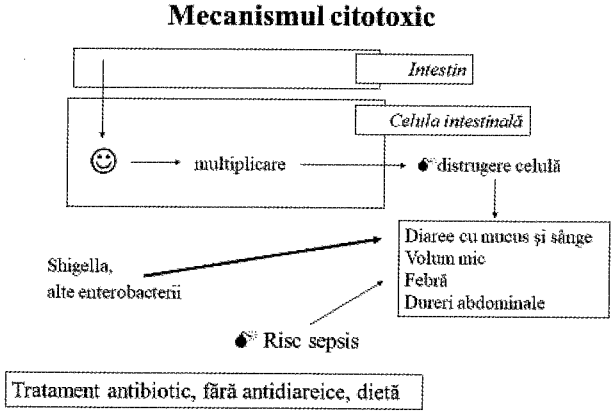


Fig. 6. Diareea prin mecanism inflamator. (Cristina Popescu, slide curs boli infecțioase pentru studenții anului VI, Medicină, UMF Carol Davila – nepublicat.)

Etiologie. Prototipul pentru acest tip de diaree este reprezentat de dizenteria bacteriană, produsă de *Shigella* spp. Și alte enterobacterii pot produce diaree prin mecanism asemănător: *E. coli enterohemoragică, Salmonella* spp., *Campylobacter* etc.

Tratament. În acest tip de diaree tratamentul antibiotic este esențial. Sunt total contraindicate antidiareicele de tip loperamid și antispasticele. Dieta este, de asemenea, foarte importantă.

c. Diareea prin mecanism invaziv [19]. [Fig. 7]

Mecanism. Microorganismul implicat în acest tip de diaree depășește bariera intestinală și se multiplică în membrana bazală.

Consecințe clinice. Acest tip de diaree se manifestă prin emisie de scaune cu volum mic, fără sânge, cu semne de impregnare (febră, frison, cefalee, astenie fizică). În funcție de etiologie, tabloul clinic este completat și cu alte manifestări clinice, cauzate de diseminarea la distanță, existând riscul de apariție a unui sepsis.

Etiologie. Două categorii de germeni produc diaree prin acest mecanism: *Salmonella typhi* (agentul etiologic al febrei tifoide) și *virusurile* (gastroenterocolite virale produse de *Rotavirus, Norovirus, enterovirusuri* etc.).

Tratament. Tratamentul etiologic depinde de etiologia incriminată: febra tifoidă se tratează cu antibiotice, în timp ce pentru gastroenterocolitele virale nu există terapie etiologică.

În gastroenterocolita virală sunt necesare rehidratare și reechilibrare electrolitică, precum și medicație simptomatică (antiemetice, antitermice, diosmectită).

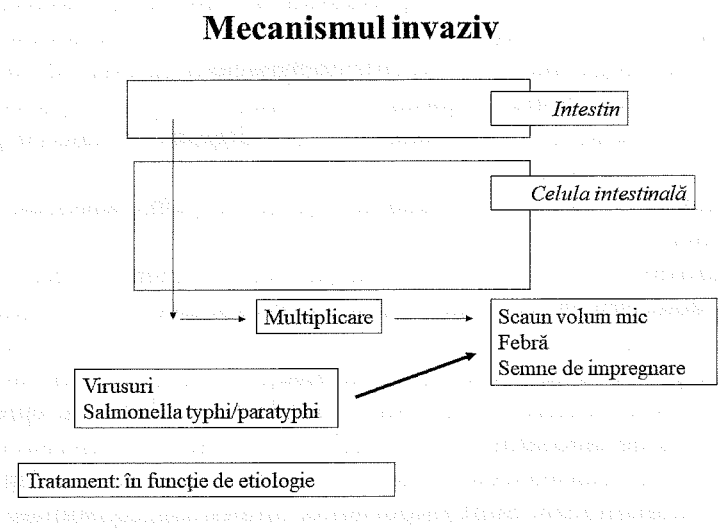


Fig. 7. Diareea prin mecanism invaziv. (Cristina Popescu, slide curs boli infecțioase pentru studenții anului VI, Medicină, UMF Carol Davila – nepublicat.)

d. Diareea prin mecanism mixt

Pentru enterobacterii, de multe ori diareea are un mecanism mixt, secretor (secreție de toxină) și inflamator (multiplicare în celula intestinală). În aceste situații, pacientul poate asocia febră și diaree voluminoasă, iar tratamentul va conține și antibiotic.

Etape facultative în producerea unei diarei:

Toxigeneza: bacteriile prezintă un mecanism suplimentar de agresiune, reprezentat de sinteza de toxine, care au tropism pentru diferite organe.

a. Enterotoxinele sunt cele mai frecvent observate toxine în cazul bacteriilor care produc diaree. Cele mai multe toxine acționează la nivelul adenilat ciclazei, fiind responsabile de apariția diareii apoase. Cele mai cunoscute toxine sunt:

– toxina *stafilococului* este o toxină foarte agresivă, termostabilă, produsă în aliment, mai ales în alimentele sărate;

– toxina *Salmonella* spp. este o toxină termolabilă, sintetizată în interiorul tubului digestiv;

– toxina *Clostridium perfringens* se sintetizează în tubul digestiv;

– toxina *Bacillus cereus* este produsă de obicei în orez, în special în orezul reîncălzit. Dacă este sintetizată în aliment, tabloul clinic este dominat de vărsături, incubația fiind scurtă, iar dacă este ingerată direct bacteria, toxina este sintetizată în tubul digestiv, iar tabloul clinic este dominat de diaree, incubația fiind ceva mai lungă;

– toxina *E. coli enterotoxigenă.*

Există și toxine care determină distrugerea celulei intestinale **(citotoxine):**

– toxina Shiga a *Shigella dysenteriae;*

– toxina Shiga-like a *E. coli enterohemoragice;*

– toxinele *Clostridium difficile.*

b. Toxine cu acțiune la distanță de tubul digestiv: toxine cu potențial neurotoxic, cardiotoxic, nefrotoxic.

Aderența la celula intestinală se realizează prin factori de agresivitate suplimentară.

Fimbriile – sunt formațiuni filamentoase rigide, scurte, cu rol în aderarea bacteriilor la suprafața celulelor intestinale.

Principii de diagnostic [2,4,6,20,21,22]:

Diagnostic pozitiv. Diagnosticul are la bază elemente epidemiologice, clinice și de laborator.

Diagnostic epidemiologic. Cele mai multe informații epidemiologice se obțin din anamneză. Sunt importante: alimentele consumate anterior debutului, obiceiuri alimentare particulare, existența de cazuri similare în anturaj, contactul cu copiii sau cu persoanele aflate în colectivități semi-

închise, sursa de apă, călătorii în străinătate, în zone la risc, existența în antecedentele recente a unor episoade diareice similare, terapii prelungite cu antibiotice, utilizarea laxativelor.

Diagnostic clinic. Obiectivele diagnosticului clinic sunt: orientarea etiologică pe baza datelor clinice, evaluarea severității (mai ales a gradului de deshidratare), orientarea privind utilitatea unor teste/intervenții terapeutice suplimentare.

a. Anamneza. Din anamneză se obțin date esențiale privind: aspectul scaunului, prezența sau nu a produselor patologice, volumul scaunului, frecvența scaunelor, durata episodului diareic, localizarea durerilor abdominale (periombilical, pe cadrul colonic, difuz), prezența sau nu a tenesmelor rectale, asocierea simptomelor generale: febră, vărsături, greață, astenie fizică, alterarea stării de conștiență, dacă are sau nu toleranță digestivă, dacă este sau nu cunoscut cu constipație.

b. Examenul clinic. Aduce elemente importante privind severitatea episodului diareic, gradul de deshidratare, prezența sau nu a rectoragiilor (la tușeul rectal), prezența sau nu a iritației peritoneale, asocierea de alte manifestări clinice (redoare de ceafă, tulburări neurologice, manifestări cardiace etc.).

Pentru aprecierea gradului de deshidratare se folosesc următoarele elemente clinice: pliul cutanat, aspectul mucoaselor, aspectul faciesului, aspectul globilor oculari, pulsul periferic, pulsul central, tensiunea arterială, prezența crampelor musculare, diureza.

La examenul abdomenului se urmăresc: localizarea durerii, coardă colonică la palpare, prezența iritației peritoneale.

Diagnostic paraclinic. Se bazează pe: date de laborator nespecifice, date de laborator specifice pentru diagnostic etiologic, date imagistice.

Date de laborator *nespecifice:*

a. hemograma poate ajuta la diferențierea dintre o boală diareică virală și o boală diareică bacteriană, în care este prezentă leucocitoza cu neutrofilie;

b. sindromul inflamator biologic caracterizează bolile diareice de cauză bacteriană;

c. probele biochimice sunt importante în special pentru descoperirea unor complicații, ureea și creatinina sunt crescute la pacienții cu deshidratare severă și insuficiență renală acută prin mecanism prerenal. Este importantă, de asemenea, ionograma serică.

Datele de laborator *specifice:*

a. examenul materiilor fecale este important în stabilirea diagnosticului etiologic:

– coprocitograma este fără leucocite și hematii în bolile diareice virale și în toxiinfecțiile alimentare, în timp ce în diareile prin mecanism inflamator se pot observa atât hematii, cât și leucocite;

– coprocultura se efectuează din zonele de materii fecale care conțin elemente patologice – sânge, mucozități, puroi, iar culturile se realizează pe medii specifice pentru *Salmonella, Shigella, Vibrio* etc.;

– determinarea de antigene pentru *Rotavirus* prin imunocromatografie;

– coproparazitologic – examen microscopic direct;

– determinarea de toxine pentru *Clostridium difficile;*

b. testele serologice sunt utilizate în depistarea unor boli virale care asociază și diaree, cum ar fi: infecția HIV, infecția cu enterovirusuri. Se folosesc, de asemenea, teste serologice pentru boli sistemice care asociază diaree: bruceloză, febră tifoidă etc.

Date imagistice. Pot fi utile: rectosigmoidoscopia, colonoscopia, irigografia cu dublu strat, ecografia abdominală, tomografia computerizată abdominală. Aceste examinări nu se folosesc de rutină, având un rol important în special în diagnosticul diferențial dintre diareea de cauză infecțioasă și diareile neinfecțioase.

Diagnostic diferențial. Diagnosticul diferențial are două direcții principale:

1. Diferențiere între diversele etiologii ale unei boli diareice.

2. Diferențiere între diareile infecțioase și diareile de cauză neinfecțioasă: cancer de colon, rectocolită ulcerohemoragică, boală Crohn, polipi intestinali, corpi străini intrarectali, hemoroizi, invaginație intestinală, infarct mezenteric, diverticuloză colonică, sindroame de malabsorbție, falsa diaree a constipatului.

În figura 8 este prezentat algoritmul de diagnostic în boala diareică.

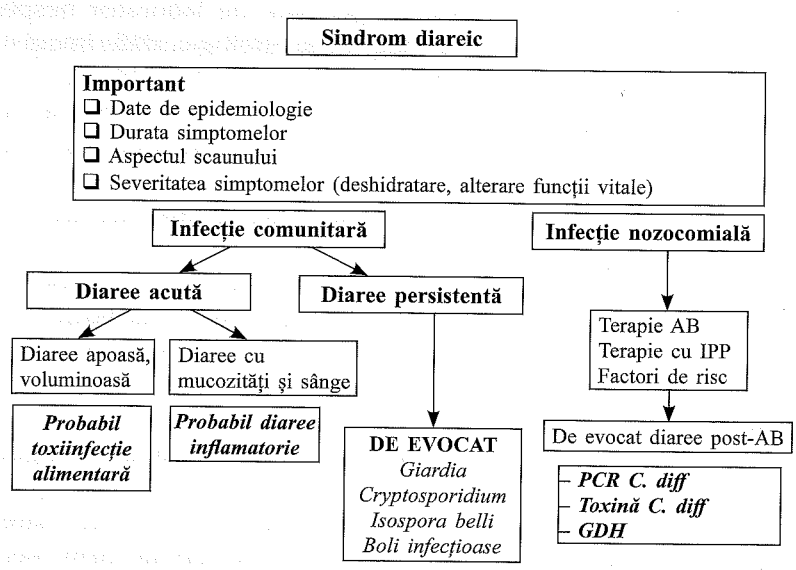


Fig. 8. Algoritm de diagnostic în boala diareică acută. (Cristina Popescu, slide curs boli infecțioase pentru studenții anului VI, Medicină, UMF Carol Davila – nepublicat.)

Principii terapeutice [2,3,4,6,21]:

Terapia etiologică. *Obiectivele terapiei etiologice:*

– diminuarea duratei și a intensității simptomatologiei în diareea inflamatorie;

– reducerea riscului de bacteriemie, mai ales la persoane la risc, precum: vârste extreme, purtători de proteze vasculare sau osoase, imunodeprimați;

– evitarea transmiterii interumane.

Indicații:

– diareea prin mecanism inflamator;

– diareea bacteriană prin mecanism invaziv (febra tifoidă);

– diareea cu *Clostridium difficile;*

– diareea prin mecanism secretor – indicații limitate, în holeră și în toxiinfecții alimentare cu *Salmonella* la anumite categorii de pacienți.

Antibiotice utilizate. [23,24]. Pot fi utilizate atât antibiotice neresorbabile din tubul digestiv, cât și antibiotice sistemice. Dintre antibioticele neresorbabile sunt utilizate: rifaximina, colimicina, vancomicina oral (în diareea cu *Clostridium difficile*), iar dintre antibioticele sistemice se utilizează: chinolone, metronidazol (în diareea postantibiotică), cotrimoxazol, azitromicină (în diareea cu *Campylobacter jejuni,* care are sensibilitate diminuată la fluorochinolone) etc.

În cazul în care se cunoaște etiologia diareii, terapia antibiotică va fi adaptată acesteia.

În principiu, terapia cu antibiotice în diareea inflamatorie nonclostridiană trebuie să aibă durată scurtă pentru a evita dismicrobismele intestinale (de obicei, durata antibioterapiei nu depășește 5 zile), iar indicația de tratament antibiotic trebuie bine documentată prin elemente clinice și paraclinice, principala situație în care este indicat tratamentul antibiotic fiind dizenteria bacteriană.

Deși fluorochinolonele au fost cele mai utilizate antibiotice în diareea inflamatorie nonclostridiană, riscul mare de dezvoltare a diareii cu *Clostridium difficile* și efectele adverse cardiace au condus la limitarea utilizării acestora, actualmente fiind folosite doar atunci când nu există o alternativă.

În tabelul I sunt prezentate principalele antibiotice utilizate în terapia diareii acute.

Terapia simptomatică și *patogenică* reprezintă singura măsură terapeutică în cele mai multe dintre bolile diareice acute: toxiinfecții alimentare și gastroenterocolite virale.

În scopul reducerii duratei diareii, se pot utiliza diosmectină, probiotice. [28,29]. În funcție de simptome, se pot utiliza antitermice și antiemetice. Este total contraindicată medicația antiperistaltică de tipul loperamidului. [30].

TABELUL I Terapia antibiotică în funcție de etiologie [2]

Etiologie	Antibiotic de primă intenție	Alternative	Durată de tratament
Shigella spp. Salmonella spp.*	fluorochinolone	cefalosporine generația a III-a cotrimoxazol azitromicină	3-7 zile (de obicei maxim 5 zile, se poate ajunge la 7 zile la imunodeprimați)
Vibrio cholerae [25]	doxiciclină	azitromicină fluorochinolone	priză unică 300 mg doxiciclină [25] azitromicină la copii și gravide 500 mg × 3 zile [26]
Campylobacter jejuni	azitromicină	fluorochinolone	priză unică de azitromicină 1 000 mg [27]
Yersinia spp.*	fluorochinolone	doxiciclină cotrimoxazol	7 zile
Clostridium difficile	metronidazol vancomicină	fidaxomicină tigeciclină	10-14 zile durată prelungită în recidive

* Dacă diareea are mecanism inflamator

Hidratarea și reechilibrarea electrolitică sunt foarte importante și se realizează inițial intravenos, apoi, după ce pacientul are toleranță digestivă, aceasta se va face oral. [31]

Dieta este, de asemenea, un element important în boala diareică. [32]

În figura 9 este prezentat algoritmul terapeutic în boala diareică acută.

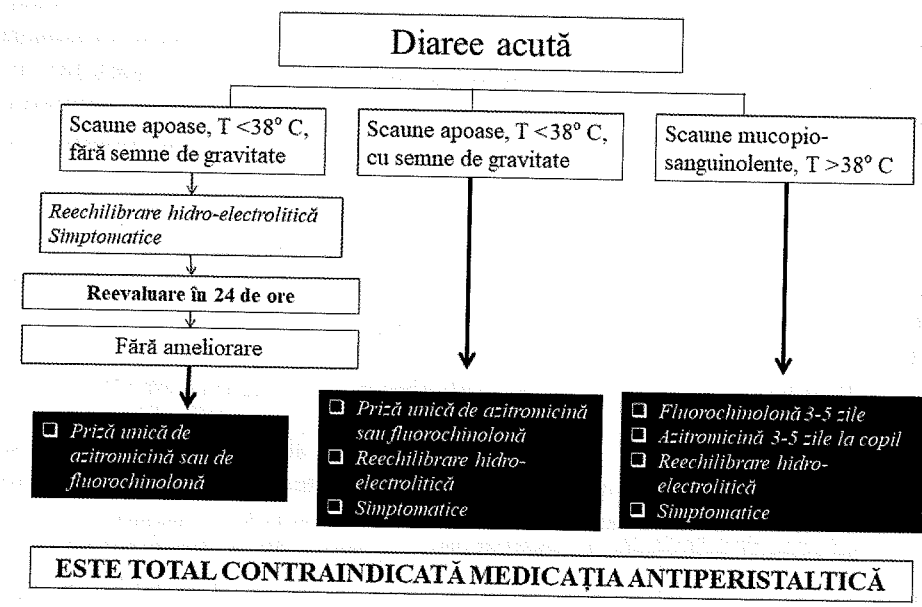


Fig. 9. Algoritm terapeutic în boala diareică acută. (Cristina Popescu, slide curs boli infecțioase pentru studenții anului VI, Medicină, UMF Carol Davila – nepublicat.)

Măsuri profilactice. [2,21]. Măsurile profilactice sunt individuale și colective.

Măsurile profilactice individuale se referă în principal la respectarea unor reguli elementare de igienă, spălarea mâinlor cu apă și săpun înainte de masă, după utilizarea toaletei, spălarea legumelor și fructelor, prepararea termică a alimentelor pe bază de carne și ou.

Măsurile profilactice colective se referă la:

– controlul calității apei potabile;

– controlul calității alimentelor (carne, ouă, lactate);

– verificarea periodică a personalului din colectivități sau care lucrează în sectorul alimentar, în vederea depistării eventualilor purtători sănătoși de patogeni intestinali.

O atenție deosebită trebuie acordată persoanelor care urmează să călătorească în zone geografice care raportează cazuri frecvente de diaree turistică. Aceste persoane trebuie informate cu privire la măsurile de igienă pe care trebuie să le aplice, în special atenție la sursa de apă utilizată (apă îmbuteliată), la evitarea utilizării cuburilor de gheață (care de obicei se fac din apă de la rețeaua locală), la consumarea alimentelor neprelucrate termic.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Troeger C., Forouzanfar M., Rao P.C., Brown A., Reiner Jr. R.C., Fullman N., Thompson R.I., Abajobir A., Ahmed M., Alemayohu M.A., Estimates of global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoeal diseases: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet Infect Dis 2017;17(9),909-948.
2. Popescu Cristina, Curs de boli infecțioase pentru studenții anului VI ai Facultății de Medicină, UMF Carol Davila București (nepublicat).
3. CMIT, Conduite à tenir devant une diarrhée infectieuse. In E.Pilly, 26e ed. Alinéa Plus Éd., Paris, 2018, p. 143-146.
4. Chiotan M., Boli infecțioase. Edit. Național, București, 2011, p. 213-228.
5. Riddle M.S., DuPont H.L., Connor B.A., ACG Clinical Guideline: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Acute Diarrheal Infections in Adults. Am J Gastroenterol 2016;111:602-622.
6. Bennett J.E., Dolin R., Blaser M.J., Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th ed. Elsevier, Philadelphia, 2015.
7. Connor B.A., Post-Infectious Sequelae of Traveler's Diarrhea: Reactive Arthritis, Guillain-Barré Syndrome, and Irritable Bowel Syndrome. Curr Trop Med Rep 2016 Sep;3:3,102-107.
8. Evans D.J., Evans D.G., Escherichia coli in Diarrheal Disease. In Baron S. (ed.), Medical Microbiology, 4th ed. University of Texas Medical Branch at Galveston, 1996.
9. McDowell R.H., Friedman H., Bacillus Cereus. In StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), 2019.
10. Lee K.Y., Enterovirus 71 infection and neurological complications. Korean J Pediatr 2016 Oct; 59:10,395-401.
11. Mercè Alsina-Gibert, et al, Dermatologic Manifestations of Enteroviral Infections: Background, Pathophysiology, Etiology. Medscape Feb 2019.
12. Valentin M.N., Cohen P.J., Pediatric parvovirus B19: spectrum of clinical manifestations. Cutis 2013 Oct;92:4,179-184.

13. Aboelazm A.A., Emam S.M., Elolemy G.G., Fawzy R.M., Human Parvovirus B19 infection in Rheumatoid Arthritis Patients: Screening and Clinical Significance. Egypt J Immunol 2018 Jun;25:2,1-10.
14. Wuerz T., et al, A review of amoebic liver abscess for clinicians in a nonendemic setting. Can J Gastroenterol 2012 Oct;26:10,729-733.
15. Leitch G.J., He Q., Cryptosporidiosis – an overview. J Biomed Res 2011 Jan;25:1,1-16.
16. Kiela P.R., Ghishan F.K., Physiology of Intestinal Absorption and Secretion. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2016 Apr;30:2,145-159.
17. Viswanathan V.K., Hodges K., Hecht G., Enteric infection meets intestinal function: how bacterial pathogens cause diarrhoea. Nat Rev Microbiol 2009 Feb;7:2,110-119.
18. Thiagarajah J.R., Donowitz M., Verkman A.S., Secretory diarrhoea: mechanisms and emerging therapies. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2015 Aug;12:8,446-457.
19. Hodges K., Gill R., Infectious diarrhea. Gut Microbes 2010;1:1,4-21.
20. Shane A.L., Mody R.K., Crump J.A., et al, Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea. Clin Infect Dis 2017 cix669. https://doi.org/10.1093/cid/cix669.
21. Barr W., Smith A., Acute diarrhea. Am Fam Physician 2014 Feb;89:3,180-189.
22. Pawlowski S.W., Warren C.A., Guerrant R., Diagnosis and Treatment of Acute or Persistent Diarrhea. Gastroenterology 2009 May;136:6,1874-1886.
23. Casburn-Jones A.C., Farthing M.J., Management of infectious diarrhoea. Gut 2004;53(2):296-305.
24. Farthing M., Salam M.A., Lindberg G., et al, World Gastroenterology Organisation. Acute diarrhea in adults and children: a global perspective. J Clin Gastroenterol 2013;47(1):12-20.
25. Centers for Disease Control and Prevention, Recommendations for the Use of Antibiotics for the Treatment of Cholera, May 2018. https://www.cdc.gov/cholera/treatment/antibiotic-treatment.html.
26. Gilbert D.N., et al, Sanford Guide to Antimicrobial Therapy, 2018, 48th ed. Library edition, Sperryville, VA, USA, 2018.
27. Tribble D.R., Antibiotic Therapy for Acute Watery Diarrhea and Dysentery. Mil Med 2017;182:S2,17-25.
28. Khediri F., et al., Efficacy of Diosmectite (Smecta)® in the Treatment of Acute Watery Diarrhoea in Adults: A Multicentre, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study. Gastroenterol Res Pract 2011.
29. Guarino A., Guandalini S., Lo Vecchio A., Probiotics for Prevention and Treatment of Diarrhea. J Clin Gastroenterol 2015 Dec;49(Suppl. 1):S37-45.
30. DuPont H.L., Hornick R.B., Adverse effect of lomotil therapy in shigellosis. JAMA 1973;226(13):1525–1528.
31. Guerrant R.L., Van Gilder T., Steiner T.S., et al, Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. Clin Infect Dis 2001;32(3):331-351.
32. Duggan C., Nurko S., Feeding the gut: the scientific basis for continued enteral nutrition during acute diarrhea. J Pediatr 1997;131(6):801-808.

TOXIINFECȚIILE ALIMENTARE

Irina Magdalena Dumitru, Sorin Rugină

Definiție. Toxiinfecțiile alimentare sunt gastroenterite acute, care apar în urma consumului de alimente contaminate cu bacterii patogene sau toxinele acestora, virusuri sau paraziți. [1]. De obicei, sunt afectate mai multe persoane care au consumat același aliment contaminat.

Etiologie. Spectrul toxiinfecțiilor alimentare s-a modificat în ultimele decenii. În prezent, se consideră că primii cinci germeni implicați în apariția toxiinfecțiilor alimentare în SUA sunt: *Norovirus, Salmonella* spp., *Clostridium perfringens, Campylobacter* și *Staphylococcus aureus*. Identificarea mai multor agenți patogeni alimentari este posibilă deoarece tehnologia recentă de diagnostic molecular permite detectarea acestora. [2].

Bacteriile reprezintă cea mai frecventă cauză de toxiinfecții alimentare. Cele mai frecvente bacterii implicate sunt: *Salmonella* spp. (60-70% din cazurile diagnosticate) [3], *Staphylococcus aureus, Shigella* spp., *Campylobacter jejuni, Escherichia coli enterotoxigenă (ETEC), enteropatogenă (EPEC), enteroinvazivă (EIEC), enteroagregantă (EAEC), Escherichia coli O157:H7 enterohemoragică (EHEC), Bacillus cereus, Clostridium perfringens, Vibrio cholerae non-O1, Vibrio parahaemolyticus, Vibrio vulnificus, Yersinia enterocolitica, Yersinia pseudotuberculosis* și *Listeria monocytogenes*.

Toxiinfecțiile alimentare pot fi produse și prin acțiunea unor enterotoxine preformate elaborate în afara gazdei. Acestea sunt ingerate odată cu alimentele, chiar dacă bacteriile care au produs aceste enterotoxine nu mai sunt prezente în aliment. În acest caz, simptomele apar mult mai rapid (1-6 ore) după ingerarea alimentelor contaminate.

Principalii germeni secretori de enterotoxine implicați în apariția toxiinfecțiilor alimentare sunt: *Staphylococcus aureus enterotoxigen, Clostridium perfringens* și *Bacillus cereus*. [4].

Infecțiile virale reprezintă aproximativ o treime din cazurile de toxiinfecții alimentare în țările dezvoltate. În SUA, mai mult de 50% din cazuri sunt virale, iar infecția cu Norovirus este principala cauză a acestei afecțiuni. Toxiinfecțiile alimentare virale au de obicei o perioadă de incubație de 1-3 zile, simptomatologia este asemănătoare cu a celor bacteriene și sunt autolimitante. [5]. Scoicile crude, în special stridiile, pot fi o sursă de contaminare virală. Virusurile implicate cel mai frecvent în apariția toxiinfecțiilor alimentare sunt: *norovirusurile, enterovirusurile, rotavirusurile, adenovirusurile enterice. Astrovirusurile* s-au dovedit a fi una dintre cele mai frecvente cauze în grupul de vârstă pediatrică. De multe ori apar în asociere cu alți agenți patogeni enterici, iar în aceste cazuri boala este mai severă și de mai lungă durată. [6]. [Tabelul I]

TABELUL I Agenții etiologici implicați în gastroenteritele virale [7,8]

Virusuri patogene recunoscute	Virusuri patogene emergente
Adenovirusuri	*Coronavirusuri*
Astrovirusuri	*Enterovirusuri*
Calicivirusuri (Norovirus și Sapovirus)	*Picobirnavirusuri, picornavirusuri*
Rotavirusuri grupurile A-C	*Pestivirusuri*
Cytomegalovirus	*Torovirusuri*

Paraziții sunt rareori cauza toxiinfecțiilor alimentare. Acestea apar, de obicei, în urma consumului de apă contaminată sau netratată corespunzător. Simptomatologia este ușoară, însă de lungă durată.

– *Giardia intestinalis* provoacă boli ușoare cu diaree apoasă, care durează de multe ori una sau două săptămâni. Aceasta se transmite prin consumul de apă contaminată, de multe ori din lacuri sau cursuri de apă dintr-un climat rece, muntos.

– *Cryptosporidium* spp. se transmite prin apa de băut contaminată și determină boli cu simptomatologie moderată, cu diaree apoasă importantă și cu o durată de 2-4 zile (de lungă durată la persoanele cu imunodepresie prin infecție cu HIV/SIDA sau chimioterapie).

– *Cyclospora cayetanensis* și *Cystoisospora belli* determină diaree persistentă (simptomele persistă cel puțin 14 zile), asociată de multe ori cu malnutriție. Persoanele care trăiesc sau călătoresc în zone în care Cyclospora cayetanensis este endemică (regiuni tropicale sau subtropicale) au un risc crescut de infecție. Infecțiile cu Cyclospora și Cystoisospora belli sunt cauze de diaree persistentă la pacienții cu SIDA. [9]

Epidemiologie. Toxiinfecțiile alimentare apar cel mai frecvent în timpul sezonului cald, temperaturile ridicate favorizând multiplicarea bacteriilor patogene din alimente. Boala se manifestă sporadic sau în focare epidemice cu zeci sau sute de cazuri, în special în colectivități.

Rezervorul de infecție este reprezentat de omul bolnav (infecții cutanate stafilococice, diarei infecțioase) sau purtător aparent sănătos de germeni (purtători nazofaringieni, intestinali), animalele bolnave sau purtătoare, solul contaminat cu dejecții de animale sau umane.

Calea de transmitere: alimentele pot fi contaminate direct de către sursa de infecție (umană sau animală) sau indirect, pe traseul transportului, prelucrării, ambalării sau depozitării.

Frecvent implicate în apariția toxiinfecțiilor alimentare sunt:

– ouăle (mai ales cele de rață) și preparatele din ouă (creme, maioneze) contaminate cu *Salmonella* spp.;

– laptele și derivatele lactate, contaminate frecvent cu *Salmonella* spp., *Staphylococcus aureus* (brânză sărată), *clostridii* sau *Yersinia enterocolitica* (preparate de cofetărie, precum creme, înghețată, frișcă);

– carnea și preparatele din carne (îndeosebi tocăturile, mezelurile) contaminate cu *Salmonella* spp., *clostridii, Staphylococcus aureus*;

– alimente vegetale: orez fiert și păstrat mai mult timp la temperatura camerei (*Bacillus cereus*), cartofi, fasole, mazăre. [10]. [Tabelul II]. [1]

TABELUL II Germenii implicați în toxiinfecțiile alimentare și sursele alimentare

Germeni implicați în toxiinfecțiile alimentare	Surse alimentare
Staphylococcus aureus	alimente care nu sunt preparate termic după manipulare: budinci, produse de patiserie, sandvișuri
Clostridium perfringens	carne de vită sau pasăre
Norovirus	persoane infectate, apă sau alimente contaminate, precum verdețuri, fructe proaspete, crustacee (stridii)
Salmonella spp.	ouă, carne de pasăre neprelucrată termic, lapte sau suc nepasteurizat, brânză, fructe și legume crude
Clostridium botulinum	alimente conservate în mod necorespunzător sau fermentate
Vibrio	crustacee crude sau insuficient preparate termic, în special stridii
Campylobacter	păsări de curte crude sau insuficient preparate termic, lapte crud (nepasteurizat) și apă contaminată
Escherichia coli	carne de vită crudă sau insuficient preparată termic, lapte și suc nepasteurizat, legume crude (salată verde), apă contaminată
Cyclospora	fructe sau legume crude și ierburi
Listeria	brânzeturi moi, pateuri, fructe de mare afumate și lapte crud (nepasteurizat)

Receptivitatea este generală, dar apariția bolii depinde de cantitatea de aliment ingerată, cantitatea de toxină preformată ingerată, vârsta gazdei receptive sau starea de sănătate a acesteia.

Copiii, femeile gravide și persoanele în vârstă au un risc crescut de toxiinfecții alimentare, dar și persoanele cu boli cronice, precum insuficiența renală cronică, insuficiența hepatică, diabetul zaharat sau imunodeficiența de diferite cauze (transplant de organe, infecție HIV/SIDA, chimioterapie sau radioterapie). [1]

Cantitatea de material infectant ingerată – aliment (bacterii/gram de aliment) – necesară pentru a produce toxiinfecția este variabilă de la o bacterie la alta (10^4-10^6 pentru *Salmonella*, 10^5 pentru *Staphyilococcus*, 10^6 pentru *Clostridium perfringens* sau *Bacillus cereus*). Mărimea dozei infectante variază invers proporțional cu incubația bolii. [10]

Roluri importante în contaminarea alimentelor proaspete sau prelucrate le au lipsa de igienă a personalului care manevrează aceste produse, apa contaminată, vesela și ustensilele de bucătărie, depozitarea alimentelor în condiții necorespunzătoare, dar și vectorii (muște, gândaci, rozătoare). [10]

Patogenie. În funcție de tipul de germen implicat, mecanismul patogenic este diferit. De exemplu, toxiinfecțiile cu stafilococ sunt cauzate de o toxină produsă de acesta, în timp ce toxiinfecția alimentară cu *Salmonella* are un model citotoxic în care leziunile sunt determinate de agresiunea directă a bacteriei asupra epiteliului intestinal.

Aceste mecanisme patogenice pot fi:

– *mecanism secretor,* fără invazie (noninflamator), în care sunt implicate enterotoxinele care acționează la nivelul intestinului subțire. Aceste enterotoxine pot fi preformate înainte de ingestie sau produse în intestin după ingestie. Diareea este apoasă și în cantitate mare. De cele mai multe ori deshidratarea apare rapid și este severă;

– *mecanism citotoxic* (inflamator) ca urmare a acțiunii directe a germenului la nivelul epiteliului intestinului gros sau subțire. De obicei rezultă scaune diareice în cantitate mică, ce conțin mucus, sânge și leucocite. Deshidratarea este mai puțin importantă comparativ cu primul mecanism, din cauza volumului mic al scaunelor diareice. Prezența leucocitelor în materiile fecale indică un proces inflamator;

– *mecanism invaziv:* microorganismele penetrează mucoasa, proliferează în țesutul limfatic local și disemineză sistemic.

Manifestări clinice. Simptomele apar după mai multe ore de la ingestia alimentelor contaminate. Acest timp este mai lung sau mai scurt în funcție de etiologia toxiinfecției alimentare. [1]. [Tabelul III]

Simptomele posibile includ: crampe abdominale, diaree, greață și vărsături, febră și frisoane, cefalee, stare de oboseală.

TABELUL III Germenii implicați în toxiinfecțiile alimentare și tabloul clinic

Germeni implicați în toxiinfecțiile alimentare	Tablou clinic
Staphyilococcus aureus	Incubația 30 de min-6 ore. Greață, vărsături și crampe abdominale, diaree în majoritatea cazurilor
Clostridium perfringens	Incubația 6-24 de ore. Diaree, crampe abdominale. Vărsăturile și febra sunt mai puțin frecvente. Debutul este brusc și durează mai puțin de 24 de ore
Norovirus	Incubația 12-48 de ore. Diaree, greață, vărsături, dureri abdominale
Salmonella	Incubația 12-48 de ore. Diaree, febră, crampe abdominale, vărsături
Clostridium botulinum	Incubația 18-36 de ore Vedere dublă sau încețoșată, ptoză palpebrală, vorbire neclară. Dificultăți la deglutiție și respirație, uscăciunea mucoaselor. Slăbiciune musculară și paralizie
Vibrio	Incubația 1-4 zile. Diaree apoasă, greață, crampe abdominale, vărsături
Campylobacter	Incubația 2-5 zile. Diaree (adesea cu sânge), crampe/dureri abdominale, febră
Escherichia coli	Incubația 3-4 zile. Crampe abdominale severe, diaree (adesea cu sânge) și vărsături. Aproximativ 5-10% din persoanele diagnosticate cu această infecție dezvoltă o complicație care pune viața în pericol

Cyclospora	Incubația 1 săptămână. Diaree apoasă, pierderea poftei de mâncare și pierdere în greutate. Crampe/dureri abdominale, meteorism abdominal, greață și oboseală
Listeria	Incubația 1-4 săptămâni. Femeile gravide prezintă de obicei febră și alte simptome asemănătoare gripei, mialgii. Infecțiile în timpul sarcinii pot duce la boli grave sau chiar la moartea fătului. Persoanele în vârstă pot prezenta: febră, cefalee, mialgii, redoarea cefei, stare confuzională, pierderea echilibrului și convulsii

În funcție de numărul scaunelor diareice și al vărsăturilor, deshidratarea poate fi ușoară, medie sau severă. În funcție de agentul etiologic implicat, tabloul clinic îmbracă anumite particularități:

*1. **Toxiinfecțiile alimentare produse de Salmonella***

Până în prezent au fost identificate peste 2 500 de serotipuri de Salmonella și mai mult de jumătate dintre ele aparțin *Salmonella enterica,* subsp. *enterica,* care reprezintă majoritatea infecțiilor cu Salmonella la om. Aproape toate tulpinile de Salmonella sunt patogene, deoarece au capacitatea de a invada, replica și supraviețui în celulele gazdă umane. [13]. Aceste caracteristici sunt conferite genetic prin prezența unor „insule de patogenitate de tip Salmonella" (SPIs), acestea fiind grupuri de gene care codifică structurile implicate în procesul de invazie. [14]. Salmonella utilizează un sistem de secreție de tip III codificat pe insula de patogenitate SPI-1 pentru a induce reorganizarea actinei celulei gazdă sub bacteria aderentă, ruperea membranei celulei gazdă și apoi absorbția și ingestia bacteriei prin macropinocitoză. Organismele pot apoi trăi și replica în vacuole fagozomale specializate, care sunt capabile să prevină fuziunea și acidificarea fagolizozomale. Salmonella utilizează gene codificate pe o altă insulă de patogenitate, SPI-2, pentru a facilita supraviețuirea și replicarea în aceste vacuole intracelulare. [14]. Capacitatea bacteriilor de a supraviețui în macrofage le permite să fie purtate în sistemul reticuloendotelial (RES). [15]

Incubația este mai lungă (12-48 de ore), debutul este brusc, cu febră, greață, vărsături, dureri abdominale și scaune diareice apoase, verzui. Alimentele incriminate sunt cel mai frecvent ouăle (în special cele de rață) și preparatele din ouă (creme, maioneze etc.), dar și carnea provenită de la animale infectate, pești și crustacee.

Formele clinice de boală pot fi: ușoare (grețuri, câteva scaune diareice, febră); moderate (scaune frecvente și deshidratare medie) și severe (deshidratare importantă, tulburări hidro-electrolitice severe, insuficiență renală acută, hipotensiune și chiar șoc). [10]. Boala durează, de obicei, între 4 și 7 zile, iar majoritatea persoanelor se recuperează fără tratament. În formele severe mortalitatea este 1-2%.

Severitatea infecțiilor cu Salmonella la om variază în funcție de serotipul implicat și de starea de sănătate a gazdei. Copiii sub vârsta de 5 ani, persoanele în vârstă și pacienții cu imunosupresie sunt mai susceptibili la infecția cu Salmonella decât persoanele sănătoase. [13]

Aspecte particulare pot să apară la pacienții cu infecție HIV/SIDA, la care infecțiile cu Salmonella pot produce bacteriemii, enterocolite severe, fulminante, ulcerații ale intestinului terminal și mortalitate ridicată. [10]

Apariția serotipurilor de Salmonella rezistente la medicamente (MDR) are un impact major asupra eficacității tratamentului antibiotic, o prevalență crescută a tulpinilor MDR poate duce la o creștere a ratelor de mortalitate a infecțiilor cu Salmonella. [13]

2. ***Toxiinfecția alimentară cu Staphylococcus aureus enterotoxigen***

Toxiinfecția alimentară cu Staphylococcus aureus apare după consumul de alimente care conțin una sau mai multe enterotoxine preformate. [16]

Incubația este scurtă (1-4 ore), debutul este brusc, iar tabloul clinic este dominat de vărsături frecvente și abundente, crampe abdominale, în timp ce scaunele diareice pot lipsi. Dacă sunt prezente, sunt apoase. Evoluția este rapid favorabilă, în 24-48 de ore.

Cel mai frecvent sunt incriminate alimentele cu un conținut ridicat în proteine și glucide, laptele nepasteurizat și preparatele din lapte (brânză proaspătă sau sărată, creme, înghețată etc.), toxina secretată de stafilococ fiind termorezistentă (rezistă 30 de minute la 100°C și mai multe luni la refrigerare). Alimentele mai frecvent incriminate în toxiinfecția alimentară stafilococică includ carne și produse din carne de pasăre, ouă, salate, produse de panificație, în special de patiserie și prăjituri umplute cu cremă.

Contaminarea alimentelor cu Staphylococcus aureus enterotoxigen se poate face fie direct de la sursă (lapte provenit de la vaci cu mastită), fie pe parcursul preparării sau manipulării alimentelor, de la persoane cu leziuni cutanate stafilococice sau cu portaj nazofaringian de stafilococ. [11]

Enterotoxinele S. aureus (SEs), fiind rezistente la condițiile care distrug bacteriile producătoare (tratament termic, pH scăzut), își mențin activitatea în tractul digestiv după ingestia alimentelor contaminate. Staphylococcus aureus produce o mare varietate de enterotoxine (SE, SEA – SEE, SEG – SEI, SER – SET), cu activitate emetică demonstrată. SEA este cea mai frecventă cauză de toxiinfecție alimentară stafilococică la nivel mondial, însă s-a demonstrat și implicarea altor SE clasice, precum SHE. [11]

3. ***Toxiinfecția alimentară cu Clostridium perfringens***

Acest tip de toxiinfecție apare după ingerarea unei cantități mari de enterotoxină preformată în preparate din carne păstrate mai mult

timp la temperatura camerei. Carnea de vită, păsările de curte, grăsimile și alimentele uscate sau prefierte sunt surse comune de infecții cu C. perfringens.

Perioada de incubație este de 6-24 de ore, iar simptomatologia constă în diaree și crampe abdominale (fără febră sau vărsături). Boala este autolimitantă (24 de ore sau mai puțin), însă, în cazurile severe, simptomele pot dura 1-2 săptămâni. Persoanele la risc sunt bătrânii și copiii.

Există mai multe tipuri de Clostridium perfringens care secretă enterotoxine diferite. Tipul A este implicat cel mai frecvent în producerea toxiinfecției alimentare. Tipurile C și mai ales F de Clostridium perfringens, mai rar implicate în toxiinfecțiile alimentare, determină o enterocolită necrozantă, hemoragică, cu evoluție severă („enteritis necroticans"). [17]

4. Toxiinfecția alimentară cu Bacillus cereus

Bacilii sunt prezenți în sol, de unde pot contamina produsele vegetale, mai ales cerealele.

Boala apare în special în urma consumului de orez sau de preparate de orez, preparate vegetale deshidratate, insuficient prelucrate termic și păstrate la temperatura camerei. Astfel sunt favorizate multiplicarea bacteriilor și producerea de mari cantități de enterotoxină (termostabilă sau termolabilă). Deoarece B. cereus formează spori rezistenți care se răspândesc cu ușurință, există un risc în transmiterea sa prin produse alimentare prelucrate, pasteurizate, sterilizate și tratate termic. [2]

Enterotoxina termostabilă determină o toxiinfecție alimentară cu incubație scurtă (1-6 ore), vărsături alimentare, urmate sau nu de scaune diareice apoase și colici abdominale. Enterotoxina termolabilă determină o toxiinfecție alimentară cu incubație mai lungă (8-16 ore), scaune diareice apoase și colici abdominale. Evoluția este rapid favorabilă în 12-48 de ore, în ambele forme. [10]

5. Toxiinfecția alimentară cu Escherichia coli

Cel mai frecvent este implicată E. coli O157:H7, dar și alte STEC-uri, precum E. coli O145 și E. coli O121:H19.

E. coli O157:H7 se găsește cel mai frecvent în intestinul bovinelor, dar au fost semnalate cazuri de toxiinfecție alimentară în urma consumului de carne de pui, oaie și porc. Carnea devine contaminată în timpul sacrificării animalului infectat, atunci când intestinele sau fecalele acestuia vin în contact cu carcasa. Carnea tocată este considerată mult mai riscantă decât bucățile intacte, deoarece bacteriile E. coli pot fi amestecate în carne. Alte alimente pot fi, de asemenea, contaminate cu E. coli: lapte, brânză nepasteurizată, sucuri nepasteurizate, varză, salată, spanac.

Perioada de incubație este de 24-72 de ore, debutul este brusc, cu diaree severă, adesea sanguinolentă, însoțită de febră, dureri abdominale și, mai rar, vărsături.

Toxiinfecția alimentară cu E. coli serotip O157:H7 se poate complica în 10% din cazuri cu anemie hemolitică microangiopatică (MHA), trombocitopenie și insuficiență renală acută (sindrom hemolitic uremic). [18]

6. Toxiinfecția alimentară cu Norovirus

Infecția cu Norovirus este cea mai frecventă cauză de gastroenterită și afectează toate vârstele. În ultimii ani au fost descrise numeroase focare în medii semi-închise (centre de asistență medicală, azile de bătrâni, spitale, cazărmi, vase de croazieră), acolo unde răspândirea de la persoană la persoană este mult mai facilă. Boala apare pe tot parcursul anului; focarele tind să atingă un maxim în vremea rece. [20]

Virusul se transmite ușor în urma contactului cu o persoană infectată, prin alimente sau băuturi contaminate sau prin atingerea unor obiecte sau suprafețe contaminate. Crustaceele (stridiile, în special) sunt alimentele cel mai frecvent implicate în apariția focarelor de toxiinfecție alimentară cu Norovirus. [21]

Contagiozitatea este crescută, perioada de incubație este de 12-24 de ore, debutul este brusc, cu vărsături frecvente (în special la copii) și diaree apoasă (mai frecvent la adulți). În numeroase cazuri apar febră (în jur de 38°C), cefalee, mialgii, precum și dureri abdominale. [22]

Comparativ cu alte toxiinfecții alimentare, infecția cu Norovirus este mai puțin severă, dar copiii cu vârsta <5 ani și adulții >65 de ani, precum și pacienții imunodeprimați au un risc crescut de deshidratare și spitalizare. Boala este autolimitantă și durează între 1-3 zile; s-a constatat o durată mai lungă la persoanele imunocompromise și la adulții cu boli cronice asociate. Boala are ca rezultat imunitate omologă pe termen scurt; infecțiile pot apărea cu alte tulpini sau cu aceeași tulpină; expunerea repetată poate genera imunitate pe termen lung. [20]

Complicații. Principala complicație a toxiinfecțiilor alimentare este reprezentată de deshidratarea severă. În lipsa tratamentului adecvat, evoluția poate fi gravă, cu șoc hipovolemic, insuficiență renală acută și chiar deces.

Pierderile de electroliți duc, de asemenea, la complicații importante, și anume:

– tulburări de ritm (mai ales la persoanele cu afecțiuni cardiace preexistente), rabdomioliză, slăbiciune sau spasme musculare în hipopotasemie;

– convulsii, pierderea conștienței și comă în condiții de hiponatremie;

– somnolență, confuzie, comă, aritmii și colaps în acidoza metabolică.

Sindromul hemolitic-uremic este o complicație severă a toxiinfecției alimentare cu E. coli serotip O157:H7, dar și E. coli O145 și O121:H19 pot fi implicate. [18]

Sindromul Reiter poate apărea în cazul toxiinfecțiilor alimentare cu Salmonella și include: artrită (în special în regiunea sacroiliacă și articulațiile mici ale degetelor), conjunctivită și uretrită.

Artrita reactivă poate fi o complicație în toxiinfecțiile alimentare cu Salmonella, Campylobacter, Yersinia, Shigella, Escherichia coli și Vibrio. [23]

Diagnostic:

Diagnosticul clinic se pune pe baza simptomatologiei caracteristice: grețuri, vărsături, scaune diareice, dureri abdominale, febră, care apar la scurt timp după ingestia unor alimente suspecte.

Diagnosticul epidemiologic se bazează pe ancheta epidemiologică, legătura dintre consumarea unui aliment comun de mai multe persoane și apariția tulburărilor digestive la toate acestea, într-un timp scurt (4-8 h). De cele mai multe ori există focare familiale și chiar focare colective de toxiinfecții alimentare (persoane care au consumat aceleași alimente), dar pot exista și cazuri sporadice.

Diagnosticul de laborator: putem întâlni leucocitoză cu neutrofilie (toxiinfecțiile bacteriene), modificări electrolitice (hiponatremie, hipopotasemie, acidoză metabolică), creșteri ale ureei și creatininei (în insuficiența renală acută), precum și creșterea hematocritului prin hemoconcentrație apărută în urma deshidratării.

Diagnosticul bacteriologic constă în determinarea etiologiei prin însămânțarea produsului biologic (materii fecale, lichid de vărsătură) pe mai multe medii de cultură selective, în funcție de probabilitatea agentului etiologic. În cazuri foarte rare, Salmonella se poate izola prin hemocultură. Salmonelele izolate sunt serotipate, iar determinarea tipului fagic permite stabilirea sursei de infecție.

Evidențierea toxinelor bacteriene se face prin tehnici de tip ELISA, imunocromatografie, latex aglutinare. [8]

În cazul toxiinfecției alimentare cu Norovirus, diagnosticul de laborator constă în detectarea antigenului viral sau a ARN-ului viral prin metoda Rt-qPCR (real-time reverse transcription-polymerase chain reaction) din probe de scaun, vărsături, alimente, apă și de mediu. Testele Rt-qPCR pot fi cantitative și pot furniza estimări ale încărcăturii virale. [24]

Detectarea antigenului viral se poate face cu ajutorul unor teste rapide, care detectează antigenul Norovirus în probele de scaun. Acestea au o sensibilitate scăzută (50-75%). În cazul în care rezultatele sunt negative, dar există suspiciune crescută de infecție cu Norovirus, se recurge la detectarea ARN-ului viral prin metoda Rt-qPCR. [24]

Caracterizarea genetică a norovirusurilor detectate în probele de scaun și de mediu poate fi foarte utilă în investigațiile epidemiologice. [24]

Diagnostic diferențial. Se face cu diferite tipuri de intoxicații (intoxicația cu ciuperci, intoxicația cu metale grele, intoxicația medicamentoasă), afecțiuni medicale (colecistită acută, pancreatită acută, hepatită acută), afecțiuni chirurgicale (apendicită acută, ocluzie intestinală, ischemie mezenterică), boli inflamatorii intestinale, diverticulită.

Tratament. Tratamentul toxiinfecțiilor alimentare constă în reechilibrarea hidro-electrolitică și acido-bazică, regim dietetic, tratament simptomatic și tratament etiologic atunci când este cazul.

Reechilibrarea hidro-electrolitică trebuie începută imediat ce pacientul se internează și se face în funcție de gradul deshidratării: pe cale orală în formele ușoare și medii, atunci când pacientul nu are intoleranță digestivă, și pe cale intravenoasă în formele severe.

Tratamentul simptomatic și *patogenic* constă în administrarea de antiemetice, antipiretice, antisecretorii (ex., racecadotril). Nu este recomandată administrarea de medicamente ce încetinesc tranzitul intestinal, pentru că, în felul acesta, se încetinește și eliminarea toxinelor și a bacteriilor responsabile de producerea toxiinfecției alimentare.

Tratamentul etiologic este necesar numai în cazurile severe de toxiinfecție alimentară și la pacienții cu boli cronice, imunosupresați, vârstnici sau sugari. Constă în administrare de antibiotice în doze uzuale, timp de 3-5 zile, cele mai folosite fiind fluorochinolonele (norfloxacin, ciprofloxacin) și cotrimoxazolul.

În absența dizenteriei, nu se recomandă administrarea de antibiotice până când nu se confirmă diagnosticul microbiologic și se exclude E. coli O157:H7. Rifaximina se recomandă mai ales în toxiinfecțiile alimentare cu E. coli (tulpini enterotoxigene și enteroagregative) asociate diareii călătorilor. [25]

Probioticele sunt indicate în special după rezolvarea episodului acut. [26]

Profilaxie. Toxiinfecțiile alimentare pot fi prevenite prin respectarea normelor de igienă privind prepararea, păstrarea și manipularea produselor alimentare. Este importantă spălarea mâinilor ori de câte ori este nevoie, preparea alimentelor la temperaturi suficient de înalte pentru a distruge microorganismele patogene, precum și refrigerarea acestora în condiții optime. [8]

Iradierea hranei cu ajutorul radiațiilor ionizante sau a energiei ionizante pentru tratarea alimentelor poate elimina agenții patogeni alimentari, precum: E. coli O157:H7, Salmonella și Campylobacter, fără efecte adverse asupra sănătății, așa cum au relatat rezultatele din studiile clinice. S-a demonstrat, de asemenea, că utilizarea plasmei de gaz

cu temperatură scăzută poate reduce incidența toxiinfecțiilor alimentare datorită capacității microbiocide. [27]

Profilaxia cu antibiotice pentru diareea călătorului nu este recomandată în mod uzual, datorită dezvoltării rezistenței, dar și a riscului de apariție a reacțiilor adverse, în special la fluorochinolone. [28]

Este obligatorie monitorizarea pacienților care prezintă culturi pozitive pentru E. coli O157:H7, Salmonella sau Shigella până când devin negative, dacă aceștia provin din sectorul alimentar. [29]. În cazul apariției unui focar de toxiinfecție alimentară, persoanele implicate în manipularea și prepararea alimentelor vor fi investigate prin recoltarea de probe biologice (exsudat nazofaringian, probe de pe mâini sau leziuni, materii fecale). [29]

Caz clinic

Focar de toxiinfecție alimentară. 89 de persoane (83 de copii cu vârsta cuprinsă între 5-18 ani și 6 adulți) au fost internați în perioada 8-10 iulie 2007 la Spitalul Clinic de Boli Infecțioase Constanța, pentru febră, vărsături, scaune diareice multiple, stare toxică. Pacienții au fost aduși din Tabăra de copii „Delfinul" din Năvodari și proveneau din diferite regiuni ale țării. Primul grup de 47 de pacienți a ajuns la spital în noaptea de 8 iulie, acuzând dureri abdominale, febră, vărsături, iar în următoarele 2 zile s-au mai internat încă 42 de persoane.

Investigațiile bacteriologice au evidențiat prezența de Salmonella grup B. Ancheta epidemiologică a identificat sursele (bucătăreasa șefă și alți 6 lucrători ai blocului alimentar) și calea de transmitere (alimente contaminate cu Salmonella grup B, supă de pui și spaghete milaneze), izbucnirea fiind favorizată de grave abateri de la normele igienico-sanitare. Investigațiile s-au extins și la ceilalți copii din tabără, care au avut o simptomatologie mai atenuată, fiind diagnosticată salmoneloza la încă 14 dintre aceștia. Astfel, numărul celor afectați a fost de 103, dintr-un total de aproximativ 500 de consumatori arondați acestei cantine. Acesta reprezintă cel mai important focar de toxiinfecție alimentară apărut în ultimii ani, într-o unitate de copii beneficiară a unor măsuri de supraveghere riguroasă epidemiologică și igienico-sanitară.

BIBLIOGRAFIE

1. https://www.cdc.gov/foodsafety/foodborne-germs.html.
2. Guarino A., Giannattasio A., New molecular approaches in the diagnosis of acute diarrhea: advantages for clinicians and researchers. Curr Opin Gastroenterol 2011;27:24-29.
3. Popa M.I., Popa L.G., Bacteriologie, ed. a 2-a. Edit. APP, Bucureşti, 2004, p. 64-67, 86-89, 97-98.
4. Wikswo M.E., Hall A.J., Centers for Disease Control and Prevention, Outbreaks of acute gastroenteritis transmitted by person-to-person contact – United States, 2009-2010. MMWR Surveill Summ 2012;61:1-12.
5. Desai R., Hembree C.D., Handel A., et al, Severe outcomes are associated with genogroup 2 genotype 4 norovirus outbreaks: a systematic literature review. Clin Infect Dis 2012;55:189-193.

6. De Benedictis P., Schultz-Cherry S., Burnham A., Cattoli G., Astrovirus infections in humans and animals – molecular biology, genetic diversity, and interspecies transmissions. Infect Genet Evol 2011;11:1529.
7. Atmar R.L., Estes M.K., Diagnosis of noncultivatable gastroenteritis viruses, the human caliciviruses. Clin Microbiol Rev 2001;14:15.
8. Bobak A.D., Guerrant R.L., Nausea, Vomiting, and Noninflammatory Diarrhea. In Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th ed. Elsevier/Churchill Livingstone, Philadelphia, Pa, 2015, p. 1253-62.
9. LaRocque R.C., Calderwood S.B., Gastrointestinal Infections and Food Poisoning. In Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th ed. Elsevier/Churchill Livingstone, Philadelphia, Pa, 2015, p. 1238-47.
10. Rugină S. Toxiinfecțiile alimentare, Cap 31. În Rebedea Ileana (red.), Boli infecțioase. Edit. Medicală, București, 2000, p. 216-223.
11. Argudín M.Á., Mendoza M.C., Rodicio M.R., Food Poisoning and Staphylococcus aureus enterotoxins. 2010;2(7):1751-73.
12. Mizan M.F., Jahid I.K., Ha S.D., Microbial biofilms in seafood: a food-hygiene challenge. Food Microbiol 2015;49:41-55.
13. Eng S.K., Pusparajah P., Ab Mutalib N.S., Ser H.L., Chan K.G., Lee L.H., Salmonella: A review on pathogenesis, epidemiology and antibiotic resistance. J Frontiers Life Sci 2015;8(3):284-293.
14. Grassl G.A., Finlay B.B., Pathogenesis of enteric Salmonella infections. Curr Opin Gastroenterol 2008;24:22-26.
15. Monack D.M., Mueller A., Falkow S., Persistent bacterial infections: the interface of the pathogen and the host immune system. Nat Rev Microbiol 2004;2:747-65.
16. Dinges M.M., Orwin P.M., Schlievert P.M., Exotoxins of Staphylococcus aureus. Clin Microbiol Rev 2000;13:16-34.
17. Schiller L.R., Sellin J.H., Diarrhea. In Feldman M., Friedman L.S., Brandt L.J. (eds.), Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 9th ed. Saunders/Elsevier, Philadelphia, Pa, 2010, p. 15.
18. Corrigan J.J., Boineau F.G., Hemolytic-uremic syndrome. Pediatr Rev 2001;22(11):365-9.
19. Salvadori M., Bertoni E., Update on hemolytic uremic syndrome: Diagnostic and therapeutic recommendations. World J Nephrol 2013;2(3):56-76.
20. Glass R.I., Parashar U.D., Estes M.K., Norovirus Gastroenteritis. N Engl J Med 2009;361(18):10.
21. Parashar U.D., Monroe S.S., Norwalk-like viruses as a cause of foodborne disease outbreaks. Rev Med Virol 2001;11(4):243-52.
22. Hedberg C.W., Osterholm M.T., Outbreaks of food-borne and waterborne viral gastroenteritis. Clin Microbiol Rev 1993;6(3):199-210.
23. Hill Gaston J.S., Lillicrap M.S., Arthritis associated with enteric infection. Best Pract Res Clin Rheumatol 2003;17(2):219-39.
24. ttps://www.cdc.gov/norovirus/lab/diagnosis.html.
25. Ruiz J., Mensa L., O'Callaghan C., Pons M.J., Gonzalez A., Vila J., et al, In vitro antimicrobial activity of rifaximin against enteropathogens causing traveler's diarrhea. Diagn Microbiol Infect Dis 2007;59:473-75.
26. MayoClinic.com, Probiotics; Apr 17 2010 AskDrSears.com: Yogurt MedlinePlus; Food Poisoning; Febr 28 2011 Drugs.com: Probiotics.
27. Shaw A., Shama G., Iza F., Emerging applications of low temperature gas plasmas in the food industry. Biointerphases 2015 Jun 16;10(2):029402.
28. Gamarra R., Medscape. Food Poisoning Treatment & Management. Available at https://emedicine.medscape.com/article/175569-treatment#d6. 2018.
29. Oldroyd R.A., Morris M.A., Birkin M., Identifying methods for monitoring foodborne illness: review of existing public health surveillance techniques. JMIR Public Health Surveill 2018 Jun 6;4(2):e57.

BOTULISMUL

Irina Magdalena Dumitru, Monica Muntean

Botulismul este o boală rară, cu evoluție severă, caracterizată clinic printr-un sindrom neuroparalitic simetric, cu debut la nivelul nervilor cranieni și evoluție descendentă, cauzat de neurotoxina produsă de *Clostridium botulinum*. Severitatea bolii impune diagnosticul ei precoce, resursele terapeutice specifice fiind limitate. Decesul survine prin insuficiență respiratorie acută.

Istoric. Primele cazuri de botulism au fost semnalate în Europa în anul 1822 de poetul și medicul Justinus Kerner, inspector sanitar în sudul Germaniei, care stabilește legătura dintre consumul de cârnați și boala paralitică la un număr de 230 de pacienți și face o descriere detaliată a simptomelor bolii. Afecțiunea a fost denumită inițial ca maladia lui Kerner. În 1896, medicul german Müller numește boala botulism (de la *„botulus"*, cârnați în latină). În anul 1896 microbiologul belgian Emile-Pierre van Ermengem identifică și descrie bacteria cauzatoare a bolii, pe care o denumește *„Bacillus botulinus"*.

Tot în secolul al XIX-lea, medicii din Rusia descriau o boală cu simptome similare, pe care au denumit-o intoxicație prin pește, sugerând totodată că bacteria produce o toxină care induce paralizia la animale. Toxina a fost identificată ulterior ca toxina tip A. Toxina tip B a fost descoperită în 1904. [1,2,3]. Până în anul 1970 au fost identificate și următoarele tipuri de toxine (C; D; E; F; G). În anul 1923, Bergey clasifică *„Bacillus botulinus"* în genul Clostridium și îl redenumește *„Clostridium botulinicum"*. Botulismul plăgilor a fost descris în 1943, iar cel infantil în 1976. [1]. În 1986 au fost raportate primele cazuri sporadice de botulism asociate cu colonizarea gastrointestinală, ulterior definite ca o nouă entitate de botulism, botulismul intestinal al adultului. [1]

Deși nu există diferențe clinice, în literatura recentă se diferențiază două entități de botulism: natural și bioagresiv (armat sau terorist). [2,4,5]

Etiologie. *C. botulinum* este un bacil Gram pozitiv, mobil, strict anaerob, sporulat, ubicuitar. Este puțin mobil, drept, cu marginile rotunjite, lung de 4-7 μm și lat de 1 μm. În cultură se prezintă izolat sau în perechi, ciliat, cu 4 sau 8 cili purtători de spori ovoizi, terminali sau subterminali. Produce gaz în toate mediile și degajă un miros butiric. Forma sa de rezistență este sporul. Sporii sunt prezenți în sol, vegetale descompuse,

sedimente acvatice și, ocazional, în intestinul unor animale: mamifere, păsări, pești, inclusiv fructe de mare. [2,6]

În condiții restrictive, formele vegetative sporulează, sporii fiind deosebit de rezistenți în mediile nutritive sărace sau ostile (pH acid, concentrații mari electrolitice etc.) și la temperaturi extreme (-20°C, până la +120°C). Sporii pot supraviețui în forma lor inertă timp de mulți ani.

Sporii rezistă mai multe ore la 100°C, iar, după 8 minute, la 115°C, 5% din spori încă se mai pot reproduce. Pentru a distruge sporii este necesară o încălzire la 120°C timp de cel puțin 4 minute. Sporii ingerați de om sunt excretați fără a germina și fără a produce forme vegetative toxigene în intestin. [6]. Excepția o reprezintă botulismul sugarului, în care sporii ingerați pot dezvolta forme vegetative toxigene la nivel intestinal.

Există 7 tulpini de Clostridium botulinum, diferite între ele prin proprietăți și toxine. Fiecare tulpină de Clostridium botulinum secretă un singur tip de toxină. Cele 7 tipuri de neurotoxină botulinică sunt desemnate prin litere de la A la G. Numai tipurile A, B, E și F pot cauza îmbolnăviri la om.

Bacilii au fost clasificați pe baza proprietăților metabolice în 4 grupe. [Tabelul I]. Alături de *C. botulinum*, *C. baratii* și *C. butyricum* produc la rândul lor neurotoxine, dar induc excepțional de rar boala. Nu toate tulpinile de C. botulinum sunt toxigene. [7,8]

TABELUL I Clasificarea tulpinilor de C. botulinum

Grupe	Tipul toxinei	Boala
I. Tulpini proteolitice	**A, B, F**	paralitică la om, unele animale (A, F)
II. Tulpini neproteolitice	**B, E, F**	paralitică la om, unele animale (E, F)
III	**C, D**	la animale (bovine, păsări, câini etc.)
IV	**G**	neparalitică la om, unele animale

Majoritatea îmbolnăvirilor la om (peste 95%) sunt produse de C. botulinum tipurile A, B sau E. În Europa, inclusiv în România, majoritatea cazurilor de botulism sunt produse de C. botulinum tip B. Cazurile de botulism cu toxină tip A sunt cele mai severe din punct de vedere clinic.

Toxina botulinică este o metaloproteinază zinc-dependentă, formată din două lanțuri polipeptidice: fragmentul B (lanțul greu), care mediază fixarea de receptorii celulari presinaptici, și fragmentul A (lanțul ușor), care este responsabil de activitatea toxică de inhibiție enzimatică a eliberării de acetilcolină. [6,9]

Toxina este termolabilă, fiind inactivată printr-o încălzire scurtă, variabilă în funcție de tulpină: o oră la 80°C sau 10 minute la 100°C.

Ea poate fi transformată în anatoxină în anumite condiții de pH, temperatură și durată, pierzând astfel puterea patogenă și conservându-și puterea antigenică, fiind utilizată ca vaccin. Antitoxina este obținută prin injectarea anatoxinei la cal și poate neutraliza toxina. [10]

Toxina botulinică este una din cele mai puternice toxine naturale cunoscute, fiind considerată și ca o potențială armă de bioterorism. Doza letală de toxină la om nu este bine cuantificată (a fost determinată experimental și extrapolată la om), apreciindu-se că, la un adult de 70 kg, dozele letale de toxină A sunt de 0,09-0,15 µg administrate intravenos, 0,9 µg administrate inhalator, 70 µg administrate oral sau 40 U/kg toxină administrată intramuscular sau intravenos. [4]. În administrarea terapeutică a toxinei, doza administrată reprezintă 0,005% din doza letală administrată oral. [4]

Epidemiologie. Botulismul este o boală rară, cu o incidență relativ mai ridicată în emisfera nordică. Cele mai frecvente cazuri s-au înregistrat în Polonia, Germania, Italia, România, SUA, China, Japonia [2,6], apariția bolii corelându-se și cu obiceiurile alimentare specifice diferitelor regiuni (consum de pește sau animale marine fermentate și nepreparate termic în Alaska, consumul de boabe fermentate în Asia etc.). Incidența anuală a bolii este în Franța de 0,5 cazuri la 1 milion de locuitori (aproximativ 15 cazuri/an). În Statele Unite se înregistrează în jur de 110 cazuri de botulism/an, dintre care 72% botulism infantil, 25% botulism alimentar și 3% botulism al plăgilor (în creștere în ultimii ani datorită utilizării heroinei brune, *„black tar"*). În România s-au înregistrat între 15-30 de cazuri de botulism pe an (19 în 2011, 19 în 2012, 25 în 2013, 31 în 2014, 17 în 2015 și 2016, 15 în 2017 și 2018). În toate cazurile la care s-a identificat toxina, aceasta a fost de tip B. Alimentele incriminate au fost în primul rând cele pe bază de carne de porc, urmate de cele de pește și legume, majoritatea preparate în gospodăria proprie. Receptivitatea este generală. Nu există imunitate după boală. Nu se transmite interuman, dar un agent microbian modificat genetic pentru a produce toxină botulinică poate deveni contagios. [4,10]

Clostridium botulinum tip A este răspândit în America de Nord și este foarte virulent. Se găsește în vegetale.

Clostridium botulinum tip B (izolat în 1904) este răspândit în Europa și are o virulență mai scăzută. Se găsește la porci, pești, în vegetale.

Clostridium botulinum tip C (izolat în 1922) este răspândit mai ales în Australia și în Africa și afectează foarte rar omul.

Clostridium botulinum tip D (izolat în 1927) este răspândit aproape exclusiv în Africa și în Thailanda. Se găsește la bovine, cabaline și uneori în vegetale. Afectează foarte rar specia umană.

Clostridium botulinum tip E (izolat în 1936) este răspândit în Balcani, Canada, Alaska și Japonia. Este foarte virulent, fiind aproape exclusiv găsit la pești.

Clostridium botulinum tip F pare a fi un subgrup al tipului E, fiind întâlnit în Danemarca și California în produsele de pește și în pateul de ficat.

Clostridium botulinum tip G a fost izolat în 1970 în Argentina, în porumb.

Tipurile de Clostridium botulinum care determină aproape totalitatea îmbolnăvirilor la om sunt tipurile A, B și E. Tipul G n-a fost niciodată implicat în îmbolnăviri umane, iar tipul F sub 0,1%. [1,7]

Procesul epidemiologic în botulismul natural are o serie de particularități legate de sursa și modul de producere a infecției care condiționează și forma clinică de boală. Sunt descrise 6 forme clinico-epidemiologice de botulism:

1. *Botulismul alimentar sau de ingestie* – reprezintă forma comună de boală. Este produs de consumul de alimente care conțin toxina preformată, cel mai frecvent implicate fiind tipurile A, B și E (atunci când sunt incriminate preparate de pește) de toxină. În general, este vorba de alimente conservate în gospodărie, mai rar fiind incriminate cele preparate industrial (conserve de pește, pateu de ficat etc.). Printre alimentele implicate în producerea botulismului de ingestie se enumeră: produse de carne sub formă de cârnați sau jambon crud, produse de pește conservate în vacuum sau afumate, vegetale sau sosuri de vegetale conservate, brânză, miere, alimente fermentate etc. [6]. Nu se cunosc cazuri în care apa să fie incriminată ca vector al toxinei. [11]

Boala apare sporadic sau în mici focare epidemice. Profesia poate reprezenta un factor favorizant, bucătarii fiind mai expuși. De asemenea, statistic, femeile sunt mai frecvent afectate, prin obiceiul de a gusta conservele sau alimentele înainte de prelucrarea termică. Consumul concomitent de alcool favorizează absorbția intestinală a toxinei, crescând severitatea bolii. [2]

2. *Botulismul sugarului* – este o formă clinică rară, cauzată de ingestia de *C. botulinum* și producerea toxinei in vivo; sursele de infecție posibile sunt reprezentate de miere, siropuri și mediul ambiental, frecvent implicate fiind toxinele A, B și F [6]; au fost citate (rar) cazuri asociate cu *C. baratii* (toxina F) sau *C. butyricum* (toxina E). [6,12,13]

3. *Botulismul intestinal al adultului* – este similar botulismului sugarului, ingerarea sporilor fiind urmată de germinarea lor și producerea intestinală a toxinei; cazurile raportate sunt puține, legate de intervenții chirurgicale anterioare sau de pacienți cu patologie cronică intestinală. [6]

4. *Botulismul plăgilor* – este produs de contaminarea plăgilor cu spori, care prin germinare produc formele vegetative toxigene. Este favo-

rizat de plăgile care realizează condiții de anaerobioză: fracturi deschise și plăgi cu țesuturi devitalizate, plăgi înțepate; în general, această formă clinică este observată la utilizatorii de droguri injectabile (heroină contaminată în cursul preparării).

5. Botulismul de inhalare – este secundar administrării intranazale de cocaină contaminată cu spori.

6. Botulismul iatrogen – este o formă clinică extrem de rară, cauzată de administrarea unor preparate nelicențiate de toxină botulinică purificată tip A sau B, care conțin în general doze mult mai mari de toxină. Utilizarea toxinei purificate a fost avizată în scop terapeutic (pentru corectarea blefarospasmului, strabismului etc.) sau cosmetic, doza de toxină din aceste preparate fiind suficientă pentru a produce paralizie musculară locală, fără a determina efecte sistemice. [1]

Patogenie. În patogenia botulismului se descriu mai multe etape: expunerea la toxină, activarea acesteia, transportul la joncțiunea neuromusculară, blocarea eliberării de acetilcolină. [6]. Aceste etape prezintă anumite particularități în funcție de modalitatea de producere a bolii.

În botulismul alimentar, toxina preformată în alimentul ingerat este absorbită de la nivelul duodenului și jejunului în circulația sistemică și transportată la nivelul sinapselor colinergice ale sistemului nervos parasimpatic și la nivelul joncțiunilor neuromusculare. [1]. Mecanismul prin care toxina este absorbită din intestin în sânge nu este cunoscut în întregime, însă ea a fost detectată după numai 2 ore în limfaticele abdominale, de unde ajunge în circulația sistemică. [5,14,15,16]

În botulismul plăgilor, toxina este produsă la nivel local, în urma germinării sporilor care contaminează plaga, de unde este absorbită și transportată sanguin la nivelul sinapselor colinergice. Acest tip de botulism este în mod particular asociat administrării intramusculare sau subcutanate de droguri (heroină). [1,17]

În botulismul sugarului și botulismul intestinal al adultului, sporii de C. botulinum sunt ingerați și colonizează tractul gastrointestinal. Toxina este produsă in situ, absorbită și transportată la sinapsele periferice. Factorii de risc pentru colonizarea intestinală sunt reprezentați de aclorhidrie și lipsa competitivității florei intestinale (întâlnită frecvent la sugar), dar și antibioterapia anterioară sau intervențiile chirurgicale gastrointestinale. [1,9]

În botulismul de inhalație, toxina aerosolizată este inhalată, traversează epiteliul alveolar și este absorbită în circulația sanguină. [18]

Manifestările clinice ale botulismului sunt similare, indiferent de tipul toxinei, diferă însă intensitatea și rapiditatea instalării lor în funcție de cantitatea de toxină absorbită. [11]

Toxina botulinică este sintetizată ca un unic lanț polipeptidic, activarea ei realizându-se prin clivajul produs de o protează bacteriană în 2 fragmente unite printr-o punte bisulfidică: lanțul greu – care se leagă de sinapsa colinergică periferică la nivelul membranei presinaptice prin intermediul unui receptor specific (această etapă este blocată de serul antitoxic), și lanțul ușor – care se internalizează intracitoplasmatic, se leagă de complexul sinaptic de fuzionare și clivează unele proteine ale complexului (sintaxin, sinaptotagmin, sinaptobrevin). [1,6,19,20]. Ca urmare a clivării acestor proteine, veziculele cu acetilcolină nu pot fuziona cu membrana sinaptică, inhibând în consecință eliberarea de acetilcolină, cu instalarea paraliziei musculare și a disfuncțiilor autonome (prin afectarea sinapselor periferice ale nervilor parasimpatici sau ganglionilor vegetativi). [1,6,21]

Inițial s-a crezut că lezarea sinapselor în urma legării toxinei este ireversibilă. Studii neurofiziologice recente [22,23], stimulate de interesul crescut al utilizării toxinei botulinice în scop terapeutic, au dovedit că aparatul sinaptic este supus unui proces de refacere fiziologică (producerea de noi sinapse, turnover-ul proteinelor complexului de fuzionare), care poate avea o durată variabilă (2-4 luni de zile în cazul toxinei A, mai rapidă în cazul toxinei F). [1,2,6,22]

Similar tetanospasminei, toxina botulinică este transportată de-a lungul axonilor spre sistemul nervos central, dar afectarea simptomatică este extrem de rară. [1]

Tablou clinic. Tabloul clinic clasic al botulismului este reprezentat de debutul acut al unei paralizii sau pareze de nervi cranieni cu evoluție descendentă. Acest tablou neuroparalitic este însoțit de următoarele semne cardinale: evoluția simetrică a manifestărilor neurologice, păstrarea stării de conștiență, absența afectării senzitive (cu excepția tulburărilor de vedere), absența febrei (cu excepția apariției unei suprainfecții bacteriene). [1]

Incubația este scurtă. Durata ei depinde de poarta de intrare (digestivă sau extradigestivă), tipul și cantitatea de toxină. Incubația este de 12-36 de ore de la ingestia unui aliment contaminat (extreme, de la 2 ore, la 10 zile) și de 4-14 zile în cazul botulismului plăgilor.

Debutul bolii este în majoritatea cazurilor brusc, cu instalarea rapidă a tabloului neuroparalitic. Poate fi însă și progresiv (dependent de cantitatea de toxină preformată ingerată), cu manifestări digestive inaugurale: grețuri, vărsături, dureri abdominale, diaree (episod diareic scurt, urmat de constipație) și apariția ulterioară de manifestări paralitice.

În *perioada de stare* bolnavii prezintă tipic pareze sau paralizii de tip flasc, cu evoluție descendentă, simetrică, care afectează inițial nervii cranieni (perechile III, IV, VI, VII, IX), apoi progresează spre faringe, torace, membrele superioare și inferioare.

Prima manifestare este oculară. Este constantă și se caracterizează prin ptoză palpebrală bilaterală, pupile dilatate (midriază) sau cu reactivitate lentă, diplopie, vedere încețoșată, absența reflexului de acomodare la lumină și la distanță, strabism extern sau intern. Uneori este prezent nistagmusul, în special în cazul implicării toxinei de tip A. [1]. Afectarea bucofaringiană apare de regulă câteva ore mai târziu și constă în tulburări de deglutiție, dizartrie, disfagie, abolirea reflexului velopalatin. Apariția acestor semne contraindică alimentația orală. Mucoasele bucală și faringiană sunt uscate și eritematoase.

Ulterior apar și alte manifestări [10]:

– Paralizia musculaturii respiratorii. Pot fi atinși toți mușchii implicați în respirație (diafragm, intercostali, abdominali).

– Paralizia mușchilor membrelor. Predomină la bază și la membrele inferioare. Se obiectivează prin hipotonie.

În practică, aceste determinări neurologice periferice sau respiratorii se întâlnesc în formele grave, fiind relativ rare în botulismul tip B.

– Diminuarea reflexelor tendinoase.

– Incoordonare, cauzată de slăbiciunea musculară.

Afectarea progresivă a glotei (cu tendința de închidere în timpul inspirului) [1], musculaturii intercostale și diafragmului duce la instalarea insuficienței respiratorii, necesitând uneori suport ventilator, aceasta fiind cauza majoră a decesului în botulism.

Afectarea musculaturii netede și a sistemului nervos vegetativ determină scăderea secrețiilor salivare și lacrimale, atonie esofagiană cu disfagie, dilatație gastrică, ileus paralitic, disurie sau retenție urinară, constipație persistentă și chiar ocluzie intestinală, tulburări de ritm cardiac, hipotensiune.

Astenia este prezentă, mai mult sau mai puțin intensă, în funcție de gravitatea bolii.

Febra este absentă (element important pentru diagnostic).

Pe tot parcursul bolii, starea de conștiență este păstrată.

Studiile de analiză diferențiată a simptomelor clinice în funcție de tipul de toxină implicată evidențiază o asociere comună a tipului A de toxină, cu apariția tulburărilor de vedere, a dizartriei, disfagiei, amețelilor, ptozei palpebrale, oftalmoplegiei, parezei faciale, afectarea musculaturii membrelor superioare, diaree. Tipurile B și E de toxină se asociază mai frecvent cu disfuncții autonome. [1]

Semnele clinice regresează în câteva săptămâni, în ordinea inversă a apariției.

Convalescența bolii este lungă. Recuperarea motorie și a forței musculare este maximă în primele 3 luni după boală. Recuperarea completă a capacității neuromusculare poate dura și un an de zile. A fost citată apa-

riția de disfuncții persistente psihice, care necesită tratament de specialitate. [1].

Forme clinice în funcție de poarta de intrare. Independent de poarta de intrare, botulismul se manifestă printr-un sindrom neuroparalitic grav, fiind observate anumite particularități în funcție de tipul de expunere (digestivă, traumatică, respiratorie) la toxină.

Botulismul alimentar reprezintă forma cea mai frecventă de boală. Debutul clinic este condiționat de caracteristicile fiziologice individuale, precum și de cantitatea de toxină ingerată. [2]. Tabloul neuroparalitic, descris anterior, este de obicei precedat de manifestări digestive, iar gravitatea bolii este marcată de insuficiența respiratorie.

Botulismul intestinal este cauzat de toxina produsă la nivel intestinal în urma ingestiei sporilor.

La sugar, această formă de boală se asociază cel mai frecvent cu consumul de miere de albine, flora intestinală a sugarului fiind în mod particular permisivă la germinarea sporilor. [1]. Apare în majoritatea cazurilor în primele 6 luni de viață. Primele cazuri au fost suspectate în anul 1974 și confirmate în 1976 (Pickett), prin izolarea toxinei în scaunul copiilor bolnavi. Se manifestă cu tulburări de deglutiție, constipație (poate fi primul semn de boală), meteorism abdominal, retenție urinară, letargie, diminuarea controlului musculaturii cervicale, ulterior tetrapareză și insuficiență respiratorie (50% din cazuri). Unii autori susțin că o parte din morțile subite înregistrate la sugar reprezintă, în realitate, cazuri de botulism nediagnosticate.

La adult, această formă este rară, riscul de apariție fiind asociat cu condiții de compromitere a florei intestinale: aclorhidrie, antibioterapie anterioară cu spectru larg, inflamații cronice intestinale. [6]

Botulismul plăgilor este secundar producerii toxinei in vivo, în plăgi devitalizate care mențin condiții de anaerobioză. Se întâlnește mai frecvent la consumatorii de droguri injectabile. Incubația medie este de 4-14 zile, tabloul clinic fiind similar cu cel al botulismului alimentar, cu excepția manifestărilor gastrointestinale prodromale. Febra poate fi prezentă ca semn de infecție a plăgii, nu ca simptom al botulismului. [1]. Plaga în sine are rareori tendința de vindecare spontană, adeseori complicându-se cu abcese.

Botulismul de inhalație se întâlnește extrem de rar, la consumatorii de cocaină (complicând o sinuzită cronică) sau în caz de expunere accidentală în condiții de laborator (cu inhalarea de aerosoli contaminați), sau poate fi cauzat de un atac bioterorist. Perioada de incubație este cuprinsă între 12 ore-3 zile, cu o perioadă maximă de 5 zile, fiind urmată de apariția semnelor și simptomelor de neuroparalizie similare celor din botulismul alimentar. [1]

Botulismul iatrogen este consecința utilizării toxinei botulinice în scop terapeutic (sindroame cronice dureroase, achalasia) sau cosmetic. Este asociată cu administrarea toxinei de tip A sau B, din tabloul clinic lipsind manifestările prodromale digestive. [1,6]

Forme clinice în funcție de gravitate. Sunt forme asimptomatice, descoperite la cei din anturajul unui bolnav spitalizat prin evidențierea toxinei botulinice în sânge, forme fruste, la care simptomatologia se reduce la o atingere oculară benignă care se rezolvă rapid, și forme grave, cu stare generală profund alterată, paralizii severe și multiple, ce determină o moarte rapidă.

Evoluție. Majoritatea cazurilor evoluează favorabil, către vindecare fără sechele. Regresia tulburărilor produse de toxină are loc în ordinea inversă a apariției lor, pe o durată de mai multe luni.

Diagnostic pozitiv. Botulismul reprezintă o urgență epidemiologică și clinică, fiind o boală declarată telefonic la Autoritatea de Sănătate Publică, imediat ce a fost ridicată suspiciunea.

Diagnosticul de botulism se bazează în primul rând pe datele epidemiologice și clinice, iar investigațiile de laborator (specifice) confirmă diagnosticul.

Datele epidemiologice sugerează sursa de proveniență a toxinei: consum de alimente conservate industrial sau în gospodărie, consum de miere de albine la sugar, administrare parenterală de heroină etc. Ancheta epidemiologică permite și precizarea formei de manifestare a bolii: caz sporadic sau focar epidemic. [6,9]

Datele clinice sugerează botulismul în prezența triadei: paralizii simetrice cu evoluție descendentă, afebrilitate, păstrarea stării de conștiență. Sindromul paralitic bulbar este diagnosticat pe baza prezenței diplopiei, dizartriei, disfagiei, disfoniei.

Datele de laborator permit confirmarea bolii pe baza diagnosticului microbiologic de identificare a toxinei și izolarea C. botulinum. Constantele biologice nu sunt modificate în stadiile incipiente ale bolii, iar modificările ulterioare variază neconcludent. [2]. Examenul LCR nu relevă modificări patologice în botulism, fiind util diagnosticului diferențial față de alte paralizii.

Izolarea C. botulinum pe medii anaerobe se poate face din fecale, conținut intestinal sau alimente (în cazul botulismului digestiv al adultului și botulismul sugarului), din plăgile cu țesuturi devitalizate (botulismul plăgilor) sau din aspirat gastric (botulismul inhalator).

Diagnosticul microbiologic de izolare a bacteriei prezintă anumite particularități legate de asocierea frecventă în alimente a C. botulinum cu clostridii netoxigene, iar manevrele de izolare și identificare a lor de-

vin periculoase în absența unor condiții de lucru cu protecție biologică înaltă. [2]

În aceste condiții, examenul de rutină în confirmarea diagnosticului de botulism îl reprezintă identificarea toxinei din ser, scaun sau aliment. Confirmarea și tiparea toxinei sunt posibile în aproximativ 75% din cazuri, în special în cazul unui diagnostic precoce. [1]

Prelevarea probei biologice se face înaintea administrării tratamentului specific cu antitoxină. Toxina este prezentă în serul bolnavului aproximativ 1 săptămână de la ingestie, însă excreția ei poate continua până la 1 lună după debutul bolii. Identificarea ei prin teste de laborator este recomandată în orice moment de prezumție a bolii. [1,6]

Identificarea neurotoxinei se poate efectua prin teste in vivo și in vitro. Cel mai sensibil test, considerat ca metodă standard, îl reprezintă testul biologic de inoculare la șoricei de ser (10 ml) sau supernatant obținut din fecale sau din lichid de vărsătură. Testul biologic detectează aproximativ 0,03 μg toxină, furnizează rezultatele în 1-2 zile, iar determinarea tipului de neurotoxină se bazează pe o reacție de seroneutralizare. [2]. El este practicat numai în laboratoare acreditate. Testul se face pe perechi de șoricei, respectiv cu protecție și fără protecție de antitoxină botulinică. Șoriceii fără protecție de antitoxină specifică de tip (anti-A, anti-B, anti-E) dezvoltă boala neuroparalitică și mor, în timp ce șoriceii protejați cu antitoxina specifică de tip supraviețuiesc.

Identificarea toxinei botulinice in vitro se poate face prin diferite metode de detectare: electroimunodifuzia, latex aglutinarea pasivă inversă, detectarea radioimună, metode imunoenzimatice (ELISA). Nivelul de sensibilitate nu a depășit 1 μg toxină/ml, cu excepția metodelor ELISA de ultimă generație (cu anticorpi monoclonali), care au detectat până la 0,5 μg toxină/ml. [2,14]. Recent, toxina de C. botulinum a fost identificată prin metode moleculare (real-time PCR). [2]

Detectarea neurotoxinei în sângele bolnavului reprezintă o urgență pentru diagnostic și tratament, în acest scop fiind concepute și kituri comerciale de diagnostic tip ELISA, care permit rezultate rapide, în decurs de ore, și cu costuri mai reduse comparativ cu testele in vivo. [2,16]

Dintre explorările electrofiziologice, electromiografia (EMG) poate prezenta, în 85% din cazuri, o reducere a amplitudinii potențialului motor scurt și un răspuns crescut la stimulări repetate. [10]. În cazul administrării toxinei botulinice tip A cu scop terapeutic, studiile electrofiziologice pot evidenția diseminarea ei la distanță de locul administrării. [1]

Diagnostic diferențial. Cazurile sporadice de botulism trebuie diferențiate de afecțiuni cu simptomatologie nervoasă similară: miastenia gravis (asociată cu paralizii recurente, fără să asocieze manifestări autonome), sindromul miastenic Eaton-Lambert (paraneoplazic), sindromul

Guillain-Barré (paralizii progresive ascendente, fără afectarea reflexelor pupilare), poliomielita (paralizie flască periferică asimetrică, fără semne generale și digestive), polinevrita diftерică (paralizie periferică, febră, angină asociată); accidente vasculare cerebrale (paralizii periferice unilaterale, alterarea stării de conștiență, absența simptomelor digestive și respiratorii), encefalita de căpușe (paralizie ascendentă, înțepătură de căpușă), intoxicația cu atropină, organofosforice, monoxid de carbon, ciuperci, administrarea rapidă intravenoasă de aminoglicozide. [1,2,6]

Tratament. Tratamentul botulismului reprezintă o urgență medicală de rang A, necesitând internare într-un Serviciu de Terapie Intensivă, fără să fie necesare măsuri speciale de izolare. [1]

Măsurile terapeutice au două obiective: tratamentul specific cu antitoxină și tratamentul suportiv al insuficienței respiratorii și stării de nutriție.

Tratamentul specific cu antitoxină constă în administrarea de imunoglobuline specifice antibotulinice, care trebuie administrate cât mai precoce (primele 24 de ore de la debut), întrucât acestea neutralizează doar toxina circulantă, nefixată de terminațiile nervoase, prevenind progresia paraliziilor. Pentru tratamentul botulismului infantil (în mod special la sugari) se recomandă administrarea de imunoglobuline specifice antibotulinice umane, iar pentru adulți – ser antibotulinic ecvin.

Este recomandată administrarea serului antibotulinic polivalent (A, B, eventual E) pentru cazurile în care nu se cunoaște alimentul incriminat; în plus, identificarea tipului de toxină implicată, prin metoda biologică pe șoricei, durează peste 48 de ore. În cazul în care alimentul incriminat este peștele, se poate administra serul antibotulinic monovalent E. Există și un ser antibotulinic pentavalent, deținut de Departamentul Apărării al SUA, dar care nu este recomandat pentru tratamentul la scară largă, ci doar pentru cazurile de bioterorism. [1]

Înaintea administrării serului antibotulinic este recomandată testarea cutanată a sensibilității, urmată de desensibilizare, dacă testul cutanat este pozitiv. Doza recomandată la adult este de 1 flacon/zi (conținând 7 500 UI antitoxină tip A, 5 500 UI tip B și 8 500 UI tip E) intravenos, asociat cu un flacon intramuscular. [1,6]. În cazurile severe, cu progresia paraliziilor, se recomandă repetarea dozei în următoarele zile, iar dacă tipul de toxină a fost identificat, se va administra antitoxina specifică de tip. [1]. În toate cazurile este recomandată respectarea instrucțiunilor producătorului serului antibotulinic în legătură cu cantitatea, modul și locul de administrare a serului. [2]

Reacțiile adverse posibile legate de administrarea serului antibotulinic sunt de tip alergic (9-20%), de la cele severe (șoc anafilactic) la cele moderate, imediate sau întârziate (boala serului). [1]

Recomandarea de administrare a serului antibotulinic diferă de la o țară la alta. Serul se administrează rar în Franța, dar sistematic în SUA.

Deoarece toxina poate persista în sânge aproximativ 30 de zile, seroterapia este indicată în orice moment al bolii.

Tratamentul insuficienței respiratorii necesită ventilație mecanică, indicată în cazul obstrucției căilor aeriene superioare, scăderii capacității vitale (<12 ml/kg), alterării gazelor sanguine arteriale ($\uparrow PaCO_2$, $\downarrow SaO_2$). [1,6]

Tratamentul suportiv al stării de nutriție include alimentația enterală sau parenterală, reechilibrare hidro-electrolitică și acido-bazică corectă.

Alături de aceste obiective majore, se recomandă o serie de măsuri cu caracter general.

Tratamentul antibiotic cu penicilină G (10 MU/zi) sau metronidazol este recomandat în botulismul plăgilor și cel intestinal, fiind active pe formele vegetative de C. botulinum; antibioticele sunt contraindicate în botulismul infantil, în care liza bacteriilor intestinale poate duce la creșterea eliberării de toxină. [1]. În cazul apariției infecțiilor nozocomiale (pneumonie de aspirație, infecție urinară, escare suprainfectate), se recomandă antibiotice cu spectru larg, cu excepția aminoglicozidelor și colimicinei, care pot accentua blocada neuromusculară. [1]

Agenții care cresc eliberarea de acetilcolină nu au dovedit eficiență, cu excepția guanidinei. [1,6]. Guanidina este utilizată pe cale orală în doză de 15-30 mg/kg corp/zi sub formă de sirop. Ea este eficace în paraliziile periferice, nu și în cele respiratorii.

Debridarea și aseptizarea plăgilor este recomandată în botulismul plăgilor, chiar și în cazul în care evoluția plăgii pare să fie favorabilă. [1]

Spălătura gastrică și clisma înaltă sunt indicate în primele 24 de ore de la debutul botulismului intestinal, pentru eliminarea alimentelor ingerate și a toxinei preformate; purgativele sunt contraindicate în cazul instalării ileusului paralitic. [1,2]

Profilaxie. În profilaxia botulismului alimentar trebuie luate în considerare o serie de măsuri generale: prelucrarea corespunzătoare a conservelor pentru eliminarea sporilor de C. botulinum (temperaturi înalte și sub presiune); inactivarea toxinei preformate printr-o preparare termică corespunzătoare a alimentelor înainte de a fi consumate (toxina botulinică este distrusă prin încălzire la 80°C timp de 10 minute sau fierbere timp de 3-4 minute); evitarea consumului conservelor care prezintă modificări organoleptice sau au capacul bombat. Conservele contaminate nu prezintă întotdeauna modificări (conservele de pește contaminate cu Clostridium botulinum tip E). [2,6]

Pentru profilaxia botulismului infantil se recomandă introducerea mierii în alimentația sugarului numai după vârsta de 1 an. La copii mai

mari și la adulți flora bacteriană normală suprimă dezvoltarea C. botulinum. [26]

Măsurile profilactice în cazul botulismului plăgilor includ toaleta corectă a plăgii, cu debridarea țesuturilor pentru prevenirea condițiilor de anaerobioză și evitarea injectării neadecvate a drogurilor. [24]

Pentru persoanele cu risc de expunere profesională (personalul din laboratoare medicale sau industria alimentară, personalul militar) se recomandă vaccinarea antibotulinică cu vaccin pentavalent (A, B, C, D, E). Acesta nu se recomandă populației generale, întrucât protecția postvaccinală este scurtă (câteva luni), iar stocurile sunt limitate. [11]

C. botulinum este un germen ubicuitar. Incidența bolii fiind sporadică, nu se justifică o profilaxie în masă, riscul expunerii fiind imprevizibil. [2]

Terapia cu toxină botulinică. Prin activitatea sa neuroparalitică, toxina botulinică A sau B a fost introdusă și în terapie, în scop medical sau cosmetic, în doze extrem de mici, riguros controlate. [2]

Toxina botulinică poate fi eficientă în tratamentul unor boli neurologice cu activitate musculară accentuată (contracții și mișcări anormale, spasticitate, crampe etc.).

Este folosită și în cosmetică, în tratamentele antirid și pentru diminuarea transpirației excesive.

BOTULISMUL BIOAGRESIV (TERORIST)

Prima folosire documentată a toxinei botulinice ca armă biologică datează din 1930, când un grup de cercetători militari japonezi au experimentat toxina pe prizonieri chinezi în timpul ocupației din Manciuria. [2,5]

După cel de al Doilea Război Mondial, SUA au continuat cercetările pentru militarizarea toxinei botulinice tip A, realizând și producerea cantitativă de toxoid botulinic (anatoxină), în scopul vaccinării. În 1969, președintele Nixon a dispus întreruperea programelor de înarmare biologică. [2,4]

O nouă Convenție pentru Interzicerea Producerii, Utilizării și Stocării Armelor Biologice a fost adoptată în 1972 la Geneva și a fost semnată, până în prezent, de peste 150 de state.

Secta japoneză Aum, bine cunoscută pentru atacurile sale teroriste asupra civililor folosind agent sarin, a încercat să folosească toxina botulinică ca armă biologică în cel puțin 30 de cazuri, în perioada 1990-1993, fără rezultate notabile. [2]

Caracteristicile unei epidemii care ar putea sugera diseminarea deliberată a toxinei botulinice sunt reprezentate de: izbucnirea unei epidemii de cazuri de paralizie flască cu evoluție descendentă; implicarea unui tip neobișnuit de toxină: tipurile C, D, F sau G sau tip E provenit din altă sursă decât cea acvatică; epidemie cu factor geografic comun (aeroport, loc de muncă), dar fără expunere alimentară comună (posibil atac cu aerosoli); epidemii simultane multiple, fără sursă comună. [11]

Tratamentul medical al botulismului armat este identic cu cel al botulismului natural. Tratamentul cu ser antibotulinic, de preferat ser polivalent, se recomandă cât mai precoce, pentru a evita evoluția spre forme severe care necesită respirație asistată. Necesarul de ser este dificil de asigurat în cazul unui atac în masă. Actualmente, stocurile de ser antibotulinic acoperă satisfăcător focarele naturale din diferite țări, precum și protecția expunerii accidentale a lucrătorilor din laboratoarele cu risc crescut. Vaccinarea circumstanțială este ineficientă, deoarece imunizarea necesită 3 injecții, pe parcursul a 12 săptămâni. [2]

Modalitatea de asigurare a securității biologice la nivel mondial este reprezentată de eforturile majorității statelor lumii de a ține sub control producerea toxinei, materializate prin măsuri de neproliferare. [2]

BIBLIOGRAFIE

1. Hodowanec A., Bleck T.P., Clostridium Botulinum (Botulism). In Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th ed., 2015, p. 2763-2767.e2.
2. Neguț M., Rafila A., Botulismul în actualitate. Rev Med Rom 2009;56(4):257-264.
3. Gentil A., Soichot P., Maugras C., Lemesle-Martin M., Béjot Y., Rouaud O., Osseby G.V., Fromont A., Couvreur G., Moreau T., Giroud M., Botulism has not disappeared. Presse Med 2008;37(5 Pt 1):789-92.
4. Janik E., Ceremuga M., Saluk-Bijak M., Biological Toxins as the Potential Tools for Bioterrorism. Int J Mol Sci 2019 Mar 8;20(5).
5. Berger T., Eisenkraft A., Bar-Haim E., Kassirer M., Aran A.A., Fogel I., Toxins as biological weapons for terror-characteristics, challenges and medical countermeasures: a mini-review. Disaster Mil Med 2016 Apr 29;2:7.
6. Slavcovici Adriana, Botulism. În Zanc Virginia (red.), Boli infecțioase. Edit. Medicală Universitară "Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca, 2011, p. 254-263.
7. Barash J.R., Castles J.B. 3rd, Arnon S.S., Antimicrobial Susceptibility of 260 Clostridium botulinum Type A, B, Ba, and Bf Strains and a Neurotoxigenic Clostridium baratii Type F Strain Isolated from California Infant Botulism Patients. Antimicrob Agents Chemother 2018 Nov 26;62(12).
8. Cassir N., Benamar S., La Scola B., Clostridium butyricum: from beneficial to a new emerging pathogen. Clin Microbiol Infect 2016 Jan;22(1):37-45.
9. Cupșa A., Boli infecțioase transmisibile. Edit. Medicală Universitară, 2007;11.54-11.56.
10. Rugină S, Toxiinfecțiile alimentare, Cap. 31. În Rebedea Ileana (ed.), Boli Infecțioase, Edit. Medicală, 2000, p. 216-223.
11. Păun L., Bioterorismul și armele biologice. Edit. Amaltea, 2003, p. 174-184.
12. Wikström S., Holst E., Infant Botulism – why honey should be avoided for children up to one year. Läkartidningen 2017 Jul 24;114.

13. Rosow L.K., Strober J.B., Infant botulism: review and clinical update. Pediatr Neurol 2015 May;52(5):487-92.
14. Dembek Z.F., Smith L.A., Rusnak J.M., Botulism: cause, effects, diagnosis, clinical and laboratory identification, and treatment modalities. Disaster Med Public Health Prep 2007;1(2):122-34.
15. Gutzwiller F.S., Steffen R., Mathys P., Walser S., Schmid H., Mütsch M., Botulism: prevention, clinical diagnostics, therapy and possible threat. Dtsch Med Wochenschr 2008;133(16):840-5.
16. Neves P., Vicente J., Cabrera H., Pantazi I., Foodbourne Botulism: A Forgotten Disease. Acta Med Port 2018 Nov 30;31(11):691-693.
17. Kalka-Moll W.M., Aurbach U., Schaumann R., et al., Wound botulism in injection drug users. Emerg Infect Dis 2007;13:942-943.
18. Roblot F., Popoff M., Carlier J.P., et al. Botulism in patients who inhale cocaine: the first cases in France. Clin Infect Dis 2006;43:e51-e52.
19. Wang Y., Montana V., Grubišić V., Stout R.F. Jr., Parpura V., Gu L.Q., Nanopore sensing of botulinum toxin type B by discriminating an enzymatically cleaved Peptide from a synaptic protein synaptobrevin 2 derivative. ACS Appl Mater Interfaces 2015 Jan 14;7(1):184-92.
20. Cheng L.W., Henderson T.D. 2nd, Lam T.I., Stanker L.H., Use of Monoclonal Antibodies in the Sensitive Detection and Neutralization of Botulinum Neurotoxin Serotype B. Toxins (Basel) 2015 Nov 27;7(12):5068-78.
21. Williamson C.H.D., Vasquez A.J., Hill K., Smith T.J., Nottingham R., Stone N.E., Sobek C.J., Cocking J.H., Fernández R.A., Caballero P.A., Leiser O.P., Keim P., Sahl J.W., Differentiating Botulinum Neurotoxin-Producing Clostridia with a Simple, Multiplex PCR Assay. Appl Environ Microbiol 2017 Aug 31;83(18).
22. Meunier F.A., Schiavo G., Molgo J., Botulinum neurotoxins: From paralysis to recovery of functional neuromuscular transmission. J Physiol (Paris) 2002;96:1013-1015.
23. Billante C.R., Zealear D.L., Billante M., et al, Comparison of neuromuscular blockade and recovery with botulinum toxins A and F. Muscle Nerve 2002;26:395-403.
24. Lupșe Mihaela, Lecture notes on Infectious Diseases. Edit. Medicală Universitară "Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca, 2011, p. 73-76.
25. Smith L.A., Rusnak J.M., Botulinum neurotoxin vaccines: past, present, and future. Crit Rev Immunol 2007;27(4):303-18.
26. Godart V., Dan B., Mascart G., Fikri Y., Dierick K., Lepage P., Infant botulism after honey exposure. Arch Pediatr 2014 Jun;21(6):628-31.

DIZENTERIA BACTERIANĂ

Gheorghe Jugulete

Definiție. Dizenteria bacteriană (Shigellosis) este o infecție acută intestinală determinată de specii din genul *Shigella,* caracterizată clinic prin sindromul dizenteric.

Istoric. Boala a fost descrisă încă din antichitate, când a determinat epidemii, mai ales în timpul războaielor, fiind cauza unui număr mare

de decese. Microbiologul Kiyoshi Shiga a identificat agentul etiologic în anul 1897, denumit bacilul Shiga și clasificat astăzi – *Shigella dysenteriae de tip 1.* Ulterior, alți autori au identificat celelalte tipuri de Shigella: *flexneri, sonnei* și *boydii.*

Pe plan mondial, odată cu apariția antibioticelor dar și a metodelor eficiente de profilaxie (specifice și nespecifice), se constată o scădere a numărului de cazuri de dizenterie bacteriană. Totuși, în țările cu condiții socio-economice deficitare, shigeloza constituie o cauză importantă de morbiditate și mortalitate. [2,3]

În țara noastră se observă o scădere a numărului de cazuri de dizenterie bacteriană, dar sunt raportate din ce în ce mai multe tulpini cu rezistență crescută la antibiotice.

Etiologie. Speciile de *Shigella* sunt bacili Gram negativi, imobili, nesporulați, care fac parte din Genul *Shigella,* Familia *Enterobacteriaceae.* Pe baza caracteristicilor biochimice și serologice, genul Shigella se împarte în 4 serogrupuri: A, B, C și D, fiecare dintre acestea având mai multe serotipuri. Serogrupul A este reprezentat de specia *Shigella dysenteriae* cu 10 serotipuri, serogrupul B de *Shigella flexneri* cu 8 serotipuri și numeroase subtipuri, serogrupul C de *Shigella boydii* cu 18 serotipuri, iar serogrupul D de *Shigella sonnei* cu un singur serotip. [Tabelul I]. [10]

Secvențierea genomului pentru S. dysenteriae tip 1, S. flexneri 2a, S. sonnei, S. boydii, precum și Escherichia coli K12 a evidențiat că aceste serotipuri au un genom comun în proporție de aproximativ 93%. Genomul Shigella codifică diferite caracteristici importante:

- o plasmidă virulentă cu greutatea moleculară de 215 kb, care transmite genele responsabile cu caracterele de patogenitate (capacitatea de invazie);
- lipsa sau atenuarea exprimării unor secvențe care codifică diverse enzime (lizin decarboxilaza) modifică patogenitatea shigelelor;
- S. dysenteriae prezintă gene care codifică o citotoxină puternică, toxina Shiga.

TABELUL I Clasificarea shigelelor

Grup	Specia (Serogrup)	Serotip
A	*Shigella dysenteriae*	10 serotipuri
B	*Shigella flexneri*	8 serotipuri, cu subtipurile a și b
C	*Shigella boydii*	18 serotipuri
D	*Shigella sonnei*	1 serotip

Epidemiologie. Dizenteria bacteriană este o boală care evoluează endemic-sporadic, dar pot apărea și mici focare epidemice, în special în

zonele climatice temperate și tropicale și cu dezvoltare socio-economică deficitară. Organizația Mondială a Sănătății estimează anual un număr de 80-165 milioane de cazuri de shigeloză, cu o rată anuală de decese de aproximativ 600 000 de cazuri. Dizenteria bacteriană este determinată de S. sonnei în țările industrializate, în timp ce S. flexneri predomină în țările în curs de dezvoltare. [1]. Infecțiile determinate de S. boydii și S. dysenteriae sunt mai puțin frecvente la nivel global, dar există zone unde predomină (Africa sub-sahariană și Asia). [5]

Studii recente arată că Shigella spp. este depistată în materiile fecale a 5-18% dintre pacienții diagnosticați cu boala diareică a călătorilor. Într-un studiu recent din SUA, Shigella spp. a fost identificată ca al treilea agent patogen implicat în etiologia infecțiilor enterice de călătorie. Cele mai multe din infecțiile intestinale asociate călătoriilor au fost determinate de S. dysenteriae și S. boydii și, mai puțin, de S. flexneri sau S. sonnei. [15]

Focare de infecție cauzate de tulpini de Shigella multidrog-rezistente, inclusiv la azitromicină sau ciprofloxacin, au fost raportate în Australia, Europa și America de Nord în rândul bărbaților homosexuali. [9]

În România, *incidența* dizenteriei bacteriene variază în funcție de zona geografică, între 13,93-17,41 cazuri la 100 000 de locuitori. La noi în țară shigeloza este endemică, dar cu mici focare epidemice, mai ales în colectivități de copii, unități militare, penitenciare, spitale de bolnavi psihici.

La nivel global există o subraportare a acestei afecțiuni, datorită numeroaselor cazuri atipice sau cu simptomatologie atenuată care rămân nediagnosticate.

Grupa de vârstă cea mai afectată este 0-5 ani, cu o sezonalitate în anotimpurile calde (vară-toamnă), datorită condițiilor ce favorizează transmiterea bolii (prezența muștelor, consumul de legume și fructe nespălate, sezonul ploios). La adult predomină la persoane imunodeprimate, tarate sau cu comorbidități multiple.

Sursa de infecție este reprezentată de bolnavul cu diverse forme de boală (tipice sau atipice), precum și de purtătorii asimptomatici. Bolnavul de dizenterie bacteriană este contagios în perioada de incubație (1-8 zile), perioada de stare, dar și în perioada de convalescență (20-30% dintre bolnavi). Purtătorii pot fi cronici (1-5% dintre bolnavi).

Contagiozitatea este mare, variază între 40-90%.

Transmiterea este fecal-orală, prin contact direct cu bolnavul de dizenterie sau purtători (mâini murdare), sau indirect, prin intermediul obiectelor sau alimentelor contaminate. Un rol esențial în transmiterea bolii îl au vectorii (muștele), igiena personală deficitară, precum și condițiile economico-sociale precare, dar și condițiile de calamități (inundații, cutremure, războaie).

Receptivitatea este generală, mai crescută la copil decât la adult. Recăderile și reîmbolnăvirile sunt posibile chiar și cu același serotip.

Imunitatea este relativă. Deși apar anticorpi pe parcursul bolii, aceștia nu asigură o imunitate solidă, de durată. Imunitatea postvaccinală este de 6-12 luni. Vaccinarea cu un anumit serotip poate oferi un grad de protecție și pentru alte serotipuri.

Patogenie. Pentru a produce infecția sunt suficienți 50-100 de germeni (unități formatoare de colonii – UFC). Bacilii dizenterici pătrund în organism pe cale orală, se localizează și se multiplică la nivelul intestinului gros și mai puțin la nivelul ileonului terminal. La acest nivel shigelele invadează celulele epiteliale determinând distrucția lor (mecanism enteroinvaziv). Leziunile mucoasei se propagă din aproape în aproape și au la origine o reacție inflamatorie intensă, care explică prezența *sângelui* și a *glerelor mucoase* în scaun și completează astfel tabloul clinic de *sindrom dizenteric.*

Diareea apoasă precedă de obicei sindromul dizenteriform și apare prin mecanisme de secreție și reabsorție anormale. Aceasta este determinată de acțiunea combinată a enterotoxinei (ShET-1) cu mucoasa intestinală inflamată.

Patogenia Shigellei este determinată în mare măsură de virulența plasmidului 214 kb, cuprinzând aproximativ 100 de gene, din care 25 codifică sistemul secretor de tip III, care se inseră în membrana celulei gazdă pentru a permite permeabilitatea de la citoplasma bacteriană la citoplasma celulei gazdă. Bacteriile sunt astfel capabile de a invada celulele epiteliale intestinale prin absorbție, după trecerea inițială a barierei epiteliale prin intermediul celulelor M (celule epiteliale specializate în translocația în epiteliul folicular asociat, care acoperă nodulii mucoaselor limfoide). Se produce apoptoza macrofagelor rezidente subepiteliale. Odată ajunsă în citoplasma celulelor epiteliale, Shigella declanșează rearanjamente citoscheletice necesare pentru preluarea directă a microorganismului în celulele epiteliale. Vacuolele conținând Shigella sunt apoi lizate rapid, urmate de eliberarea bacteriilor în citosol. Ulterior, germenii intracelulari utilizează componente ale citoscheletului pentru a se deplasa în interiorul celulelor infectate; atunci când microorganismul se deplasează, vine în contact cu membrana celulei gazdă, formează proeminențe celulare și este cuprins de celulele vecine. Această serie de evenimente permite răspândirea bacteriei de la o celulă epitelială la alta.

Citokinele eliberate în număr tot mai mare de celulele epiteliale intestinale infectate atrag în focarul de infecție un număr crescut de celule ale sistemului imunitar (PMN – polimorfonucleare neutrofile), astfel destabilizând continuu bariera epitelială, exacerbând inflamația și conducând la colita acută caracteristică shigelozei. [5]

Shigella dysenteriae tip 1 produce o exotoxină – toxina Shiga – descoperită de Shiga în anul 1903, asociată cu forme severe de boală datorită efectelor sale: neurotoxic, enterotoxic și citotoxic. Această toxină aparține unui complex proteic de toxine A1-B5, a căror subunitate B se leagă la receptorul globotriaosilceramidic de pe suprafața celulei țintă și a căror subunitate catalitică A este internalizată prin endocitoză receptor-mediată și interacționează cu echipamentul subcelular, pentru a inhiba sinteza proteinelor prin exprimarea ARN N-glicozilaza prin activarea ARN-ului ribozomal 28 S. Acest proces duce la inhibarea legării aminoacil-ARNt de subunitatea ribozomală 60 S și, astfel, la o blocare generală a biosintezei proteinelor celulare. Toxina Shiga este translocată din intestin în circulație, cu legarea de celule țintă din rinichi și modificări fiziopatologice caracteristice sindromului hemolitic uremic. [5]

Anatomie patologică. În dizenteria bacteriană leziunile sunt localizate de obicei la nivelul colonului și rectului, dar acestea se pot extinde și la nivelul ileonului terminal, în cazurile severe. La nivelul mucoasei intestinale se observă modificări de tip inflamator însoțite de îngroșarea acesteia și edem local. Mucoasa intestinală este edemațiată, congestionată și frecvent asociază leziuni ulcerate și necroze. Acestea sunt acoperite de un exsudat purulent și se însoțesc de reacție inflamatorie la nivelul ganglionilor mezenterici. Aspectul macroscopic al leziunilor intestinale este de microabcese, din care se elimină un exsudat piosanguinolent care dă aspectul caracteristic al materiilor fecale din dizenteria bacteriană. Mucoasa intestinală lezată se reface în aproximativ 2 săptămâni. [12]

Manifestări clinice. Tabloul clinic al dizenteriei bacteriene și severitatea acesteia depind într-o anumită măsură de serotipul care a determinat infecția dar, mai ales, de vârsta și de statusul imunologic și nutrițional al gazdei. Astfel, shigeloza poate îmbrăca variate forme clinice: ușoară, cu tablou clinic de gastroenterită acută, medie (comună), severă (toxică) și colită hemoragică. [11]

Forma clinică comună (obișnuită) evoluează cu un tablou clinic de dizenterie bacteriană.

Incubația este scurtă, variază de la câteva ore până la câteva zile, în medie 2-3 zile.

Debutul este brusc, prin febră de tip septic, asociată uneori cu frison, alterarea stării generale, inapetență, vărsături, dureri abdominale intense, colicative și ulterior tenesme și scaune dizenteriforme caracteristice (mucopiosanguinolente). Sindromul dizenteriform clasic apare după 2-3 zile de la debut, inițial scaunele fiind apoase. În unele cazuri scaunele au aspect de rectoragie.

În evoluție, simptomatologia de debut dispare, dar persistă colicile abdominale și tenesmele însoțite de scaune dizenteriforme, în cantitate redusă – aspect de „spută rectală". Palparea abdomenului poate evidenția „coarda colică" pe traiectul anatomic al intestinului gros.

În convalescență, simptomatologia este redusă sau chiar absentă, dar mai poate persista eliminarea de bacterii.

Formele asimptomatice sunt frecvent întâlnite la adulții care sunt depistați întâmplător cu Shigella spp. în scaun, cu ocazia unor controale periodice sau epidemiologice.

Formele clinice ușoare (atenuate) au un tablou clinic de enterocolită acută (febră, vărsături, dureri abdominale și scaune diareice). Sunt frecvent întâlnite la persoane adulte și copii imunocompetenți. Diagnosticul se stabilește rareori prin coprocultură, deoarece acești pacienți elimină discontinuu sau cantități reduse de bacili dizenterici.

Formele clinice severe sunt determinate de S. dysenteriae tipul 1 și S. flexneri 2a. Tabloul clinic este grav, cu stare generală alterată, toxică, colaps, cu semne de deshidratare severă, însoțite de dureri abdominale intense și emitere continuă de scaune dizenteriforme sau rectoragie. Complicațiile sunt frecvente, iar prognosticul este rezervat.

Formele clinice atipice mimează alte afecțiuni: toxiinfecții alimentare, abdomen acut (colică apendiculară sau biliară), boală inflamatorie intestinală.

Bacilii dizenterici pot avea localizări atipice ce pot determina: cistite, vulvovaginite, abcese cutanate. Acestea scapă nediagnosticate de multe ori, crescând astfel riscul de răspândire a bolii, deoarece coprocultura este de cele mai multe ori negativă.

Alte forme clinice sunt rar întâlnite și se datorează statusului nutrițional și imunologic al gazdei: *forme clinice pseudotifoidice* (tablou clinic asemănător febrei tifoide, mai frecvent la adulți), *forme clinice nervoase* (asociate cu manifestări neuropsihice, la copil pot îmbrăca aspect clinic de encefalită acută, cu febră, convulsii, comă), *forme clinice septice* (la persoane imunodeprimate prin tratamente imunosupresoare sau imunodepresie congenitală sau dobândită – infecție HIV/SIDA), *forme clinice prelungite,* însoțite de caşexie, deshidratare severă și denutriție.

Complicații. Dizenteria bacteriană se poate complica frecvent, mai ales în formele severe determinate de S. dysenteriae tip 1 sau S. flexneri 2a. Sindromul hemolitic uremic reprezintă una dintre cele mai grave complicații în care este implicată toxina Shiga.

La copil apar *manifestări neurologice* (convulsii) sau tablou clinic de encefalită. *Nevritele toxice* se manifestă prin paralizii localizate la nivelul nervilor cranieni sau periferici.

Sindromul de deshidratare acută este cel mai frecvent asociat bolii diareice.

Complicațiile intestinale de tipul rectoragiilor, perforațiile intestinale și abdomenul acut pot fi întâlnite în cazurile de dizenterie bacteriană severă.

Manifestările reumatismale asociază dureri la nivelul articulațiilor mari (sindromul Reiter) la unii pacienți cu shigeloză. Vindecarea artritei se face fără sechele. Unii autori au emis ipoteze privind implicarea bacililor dizenterici în etiologia rectocolitei sau a bolii Crohn. [11]

Alte complicații care se pot asocia cu dizenteria bacteriană: tulburări de nutriție și dezvoltare (mai ales la copii), anemie, dispepsie, hipoaciditate, avitaminoze, caşexie, colon iritabil, sindrom de malabsorbție, necroze și hemoragii intestinale, insuficiență renală. [10]

Starea de purtător asimptomatic este o complicație mai frecvent întâlnită la adulții tratați incorect sau insuficient sau la cei cu forme clinice asimptomatice, ușoare sau atenuate.

Evoluție. Dizenteria poate evolua autolimitant, cu vindecare în aproximativ 7 zile chiar și în lipsa tratamentului specific antibiotic, dar cu riscul instalării stării de purtător, care, din punct de vedere epidemiologic, reprezintă un pericol pentru persoanele sănătoase cu care acesta vine în contact.

Prognostic. Înainte de introducerea antibioterapiei mortalitatea prin dizenterie bacteriană era crescută, putând ajunge la 30% dintre cazuri. Letalitatea se menține ridicată la pacienții imunodeprimați, tarați, bătrâni cu multiple comorbidități (diabet zaharat, tumori, boli cardiace etc.). Un prognostic rezervat prezintă și cazurile supraacute determinate de S. dysenteriae tip 1 sau S. flexneri 2a (toxina Shiga) complicate frecvent cu sindrom hemolitic uremic.

Diagnostic pozitiv. Se bazează pe date clinice, epidemiologice și este confirmat prin probe de laborator.

Epidemiologic – contact cu persoane bolnave de dizenterie sau purtători de bacili dizenterici. Este importantă, din punct de vedere epidemiologic, existența unor focare mai ales în colectivități (creșe, grădinițe, unități militare, cămine pentru bătrâni etc.), unități în care personalul de îngrijire trebuie periodic verificat prin coprocultură.

Clinic – este susținut de tabloul clinic tipic (febră, scaune mucopiosanguinolente, dureri abdominale, tenesme, coardă colică stângă, stare generală modificată). Uneori simptomatologia este atipică, dar examenul clinic minuțios corelat cu datele epidemiologice și de laborator stabilește diagnosticul.

Laborator – este esențial pentru stabilirea diagnosticului pozitiv de dizenterie bacteriană. Investigațiile uzuale, nespecifice evidențiază

leucocitoză cu neutrofilie (excepție sunt cazurile severe, la pacienții imunodeprimați, care pot evolua cu leucopenie), sindrom inflamator biologic prezent (VSH crescută, proteina C reactivă pozitivă, fibrinemie crescută, test procalcitonină pozitiv – în cazurile severe, cu manifestări sistemice). De asemenea, pot fi prezente tulburări hidro-electrolitice și acido-bazice (ca urmare a deshidratării), precum și valori scăzute ale glicemiei. Uneori putem avea și alte modificări biochimice: valori crescute ale transaminazelor hepatice, uree serică, hiposideremie, dar și alte tulburări hematologice: anemie, trombocitopenie.

Examenul bacteriologic confirmă prezența bacililor dizenterici în materiile fecale ale pacientului. Recoltarea probelor de materii fecale de la pacientul suspect de dizenterie este foarte importantă pentru stabilirea diagnosticului de certitudine. Uneori pot fi utile și metodele invazive de recoltare (în situația unor investigații paraclinice pentru suspiciune de tumori intestinale) – rectosigmoidoscopia și colonoscopia. Acestea se efectuează cât mai repede posibil, preferabil înainte de administrarea antibioticelor, din materiile fecale tipice (mucus-puroi-sânge), prin însămânțarea pe medii de cultură specifice (mediul selectiv Mac Conkey, mediul cu sulfat de bismut Wilson-Blair și agar cu xiloză lizină dezoxicolat). Identificarea serotipurilor de Shigella se face prin aglutinare pe lamă.

Util pentru diagnosticul de laborator al dizenteriei este și examenul coprocitologic, prin prezența leucocitelor și hematiilor pe preparatul proaspăt pe lamelă. Pe frotiul colorat Gram se pot vizualiza bacilii Gram negativi sugestivi pentru coloniile de Shigella spp.

Diagnostic diferențial. Se face în primul rând cu afecțiuni diareice care se însoțesc uneori de scaune dizenteriforme, produse de infecții virale (Rotavirus, Adenovirus, Herpesvirus), bacteriene (Salmonella spp., Escherichia coli enterohemoragică, enteropatogenă, Campylobacter jejuni, Yersinia enterocolitica, Clostridium difficile, Mycobacterium tuberculosis intestinal, Treponema pallidum, Chlamydia trachomatis), parazitare (Trichinella spiralis).

Afecțiuni neinfecțioase: boli intestinale inflamatorii (rectocolita ulceronecrotică, boala Crohn), enterita de iradiere, colita ischemică, diverticuloza intestinală, tumori intestinale maligne sau benigne, enterita ulceronecrotică, boala hemoroidală, alergii cu manifestări intestinale (exemplu, alergia la proteina laptelui de vacă etc.), la sugar – invaginația intestinală.

În țările cu climă caldă, principala afecțiune cu care se face diagnosticul diferențial este dizenteria amibiană.

Tratament. Tratamentul dizenteriei bacteriene este complex (etiologic, patogenic, simptomatic și igieno-dietetic) și este individualizat în funcție de forma clinică, vârsta pacientului, precum și de prezența comorbidităților sau imunodeficienței.

Tratamentul etiologic este foarte important. Până la izolarea germenilor responsabili și efectuarea antibiogramei, tratamentul etiologic se face în conformitate cu ghidurile de tratament locale (care arată chimiosensibilitatea germenilor din zona respectivă). În situația unor tulpini chimiorezistente, tratamentul va fi reconsiderat odată cu rezultatele antibiogramei. Un studiu efectuat în Institutul Național de Boli Infecțioase „Prof. Dr. Matei Balș" pe o perioadă de 10 ani (2005-2014) arată o sensibilitate foarte bună a shigelelor la carbapeneme, fluorochinolone, cefalosporine de generația a III-a și colistin. De asemenea, o chimiosensibilitate bună am întâlnit la acidul nalidixic și tetracicline. Se observă o scădere a sensibilității bacililor dizenterici la cotrimoxazol și ampicilină. [6,7,8]. Tratamentul de elecție al shigelozelor se face cu: azitromicină 500 mg/zi (copii 20 mg/kg corp/zi), ciprofloxacin 500 mg × 2/zi (copii 10 mg/kg corp × 2/zi) sau cefalosporine de generația a III-a în cazurile severe. [17]. De rezervă pentru cazurile severe se păstrează carbapenemele și colistinul. Nu este indicat tratamentul etiologic cu ampicilină sau cotrimoxazol decât la cazurile cu sensibilitate dovedită. Durata tratamentului este, în funcție de forma clinică, de 3 până la 5 zile (7 zile la imunodeprimați).

Sunt studii care descriu o rezistență crescută a tulpinilor de Shigella sonnei la fluorochinolone și azitromicină, în special la homosexuali. [9,14]

Tratamentul patogenic constă în administrarea de corticoterapie în cazurile severe însoțite de fenomene sistemice (convulsii, șoc septic). De asemenea, toate cazurile beneficiază de reechilibrare hidro-electrolitică și acido-bazică, precum și a altor dezechilibre (hipoglicemie etc.).

Tratamentul simptomatic asociază administrarea de medicație simptomatică: antialgică, antitermică, spasmolitică, antidiareică, antivomitivă, reglatoare a motilității intestinale, anticonvulsivantă etc.

Tratamentul igieno-dietetic este controversat în bolile diareice acute. Majoritatea autorilor recomandă un regim igieno-dietetic de cruțare față de alimente ce conțin zaharide care fermentează, până la regim hidric exclusiv în primele 24 de ore de la debut. Datorită pierderii prin scaun a electroliților, precum și a substanțelor nutritive, pacienții cu dizenterie bacteriană beneficiază de o dietă bogată în proteine, vitamine și minerale, precum și de repaus fizic pe toată perioada febrilă.

Este importantă izolarea pacienților pe toată perioada contagiozității bolii (coprocultura pozitivă).

Profilaxie. Dizenteria bacteriană este o afecțiune cu declarare nominală și internare obligatorie. Se efectuează ancheta epidemiologică la domiciliu și/sau în colectivitate, pentru depistarea cazurilor de purtător.

Profilaxia nespecifică constă în aplicarea metodelor de prevenție:

- identificarea activă și tratarea surselor de infecție (bolnavi, purtători);

• măsuri la nivelul căilor de transmitere: igiena individuală și a colectivităților (spălatul pe mâini, dezinfecția toaletelor), verificarea surselor de apă potabilă, precum și a alimentelor;

• educația sanitară a populației.

Profilaxia specifică se face prin administrarea de vaccin viu atenuat. Eficacitatea acestuia este mică și de scurtă durată. Vaccinarea se efectuează la persoanele care călătoresc în zone endemice de shigeloză, cu risc de a dezvolta forme severe de boală.

Cazuri clinice (experiența personală)

CAZ 1: Copil de 4 ani, de sex masculin, internat cu diagnosticul de *gastroenterocolită acută dizenteriformă,* cu sindrom de deshidratare acut 8%.

Motivele internării: febră, vărsături, dureri abdominale, scaune mucopiosanguinolente.

Istoricul bolii: debutul afecțiunii cu 48 de ore înaintea prezentării, prin febră și dureri abdominale, ulterior vărsături și scaune dizenteriforme.

La internare: copil conștient, cu stare generală mediocră, palid, încercănat, buze uscate, tegumente palide, piele uscată, pliu cutanat cu tendință la persistență, echilibrat cardiorespirator, abdomen suplu, sensibil la palpare difuz, ficat la 1 cm sub rebord, diureză prezentă, scaune dizenteriforme.

Antecedente personale fiziologice: copil născut natural, la termen, scor Apgar = 10, greutatea la naștere = 3 600 g, alimentat la sân 4 luni, apoi artificial până în momentul diversificării, cu o dezvoltare neuropsihomotorie normală.

Antecedente personale patologice: infecții acute de căi respiratorii superioare, pneumonie acută interstițială, boală diareică acută (fără spitalizări, tratate prin medicul de familie).

Investigații de laborator: leucocitoză cu neutrofilie, anemie hipocromă, microcitară, fibrinemia și proteina C reactivă – crescute, hipoglicemie, hiponatremie, hipopotasemie. Coprocultură: Shigella sonnei. Coprocitogramă: frecvente leucocite și hematii. Coproparazitologic – negativ. Test rapid (materii fecale) pentru Rotavirus și Adenovirus – negativ. PCR – toxinele A și B – Clostridium difficile – negativ. Hemoculturi – negative.

Investigații paraclinice: Ecografie abdominală: în limite normale. Radiografie abdominală pe gol: fără modificări, discretă aerocolie.

Diagnostic pozitiv:

• Date epidemiologice: deși copilul este în colectivitate, nu au fost raportate cazuri de dizenterie bacteriană în grădiniță și nici în familie.

• Date clinice: tablou clinic tipic de dizenterie bacteriană.

• Date de laborator: confirmă diagnosticul etiologic.

Diagnostic diferențial:

• Se exclud alte cauze infecțioase (virale, bacteriene, parazitare) de boală diareică.

• Se elimină alte afecțiuni cronice intestinale ce pot da scaune dizenteriforme (de obicei acestea apar în afebrilitate și au un istoric mai lung).

• Prin vârsta pacientului excludem afecțiunile specifice sugarului (enterita ulceronecrotică, invaginația intestinală, alergia la proteina laptelui de vacă etc.).

Tratament: datorită suspiciunii clinice de dizenterie bacteriană, s-a instituit de la internare tratament cu ceftriaxonă (imediat după obținerea rezultatelor negative la antigenele de Rotavirus și Adenovirus, precum și toxinele A și B pentru Clostridium difficile). Tratamentul s-a administrat 5 zile.

Alături de antibioterapie pacientul a mai primit perfuzii de reechilibrare acido-bazică și hidro-electrolitică, simptomatice (antitermice, antialgice, antidiareice), precum și regim igieno-dietetic corespunzător.

Evoluția a fost favorabilă, cu dispariția treptată a simptomatologiei de debut și normalizarea scaunului. Pacientul nu a prezentat complicații.

Ancheta epidemiologică efectuată în colectivitate a depistat un purtător de Shigella sonnei. Intrarea în colectivitate a cazului prezentat, cât și a celui depistat ulterior purtător s-a făcut după negativarea coproculturilor și aviz epidemiologic medical de specialitate. De asemenea, s-a efectuat dezinfecție atât în grădiniță, cât și la domiciliul copiilor infectați.

CAZ 2: Copil de 3 ani, de sex feminin, internat cu diagnosticul de *sindrom febril* și *gastroenterocolită acută,* cu sindrom de deshidratare acută 8%.

Motivele internării: febră, vărsături, inapetență, dureri abdominale, scaune diareice.

Istoricul bolii: debutul afecțiunii în urmă cu 7 zile, prin febră, ulterior dureri abdominale și inapetență. Medicul de familie prescrie tratament simptomatic. Evoluție nefavorabilă, cu persistența febrei și apariția scaunelor diareice.

La internare: copil cu stare generală mediocră, palid, încercănat, buze uscate, tegumente uscate, pliu cutanat „leneș", echilibrat cardiorespirator, dar tahicardic, abdomen suplu, sensibil la palpare difuz, ficat la 2 cm sub rebordul costal, splină palpabilă (pol inferior), oliguric.

Antecedente personale fiziologice: copil născut la termen, prin cezariană, scor Apgar = 9, greutate la naștere = 3 800 g, alimentat la sân 9 luni, cu o dezvoltare neuropsihomotorie normală.

Antecedente personale patologice: pneumonie acută bazală dreaptă la vârsta de 2 ani, infecții acute de căi respiratorii superioare și boală diareică acută (fără spitalizări, tratate prin medicul de familie).

Investigații de laborator: leucocitoză cu neutrofilie, anemie hipocromă, microcitară, trombocitopenie ușoară, fibrinemia și proteina C reactivă – crescute, test PCT-Q – pozitiv, PDF – pozitivi, TP, CP – modificate, hipoglicemie, hiponatremie, hipopotasemie, hipoalbuminemie, TGP = 3 N, sindrom de retenție azotată (uree în sânge = 1,5 N). Coprocultură: Shigella flexneri. Coprocitogramă: frecvente leucocite și hematii. Coproparazitologic – negativ. Test rapid (materii fecale) pentru Rotavirus și Adenovirus – negativ. PCR – toxinele A și B – Clostridium difficile – negativ. Hemocultură – pozitivă (la 48 de ore de la internare – Shigella flexneri).

Investigații paraclinice: Ecografie abdominală: hepatosplenomegalie, fără lichid în cavitatea peritoneală, meteorism abdominal. Radiografie abdominală pe gol: fără modificări, aerocolie.

Diagnostic pozitiv:

• Date epidemiologice: copilul nu este în colectivitate, nu au fost raportate cazuri de dizenterie bacteriană în familie sau la contacți.

• Date clinice: tablou clinic de boală diareică febrilă cu SDA.

• Date de laborator: confirmă diagnosticul de sepsis sever cu *Shigella flexneri* cu insuficiență multiplă de organ (hematologic, hepatic, renal).

Diagnosticul de sepsis bacterian sever cu insuficiență multiplă de organ a fost susținut de probele biologice (leucocitoză cu neutrofilie, sindrom inflamator prezent, test PCT-Q – pozitiv), tulburări de coagulare (PDF – pozitivi, TP, CP – modificate), anemie, trombocitopenie.

Diagnostic diferențial:

• Se exclud alte cauze infecțioase (virale, bacteriene, parazitare) de boală diareică.

• Se elimină alte afecțiuni cronice intestinale ce pot da scaune diareice (de obicei acestea apar în afebrilitate și au un istoric mai lung).

• Prin vârsta pacientului excludem afecțiunile specifice sugarului (enterita ulceronecrotică, invaginația intestinală, alergia la proteina laptelui de vacă etc.).

• Prin investigațiile bacteriologice pozitive la 48 de ore de la internare se exclud alte etiologii bacteriene ale sepsisului și se stabilește diagnosticul.

Tratament: datorită suspiciunii clinice de sepsis, încă de la internare s-a instituit tratament cu meropenem (imediat după obținerea rezultatului negativ al PCR-ului pentru Clostridium difficile toxigen). Tratamentul s-a administrat 10 zile.

Alături de antibioterapie pacientul a mai primit perfuzii de reechilibrare acido-bazică și hidro-electrolitică, plasmă proaspătă congelată (până la normalizarea coagulogramei și dispariția fibrinolizei), albumină umană, imunoglobuline umane i.v., simptomatice (antitermice, antialgice, antidiareice), precum și regim igieno-dietetic corespunzător.

Evoluția a fost favorabilă, cu dispariția treptată a simptomatologiei de debut și normalizarea scaunului.

Particularitatea cazului. Sepsis cu punct de plecare digestiv, atipic din cel puțin două considerente:

• Tabloul clinic nu a fost tipic de dizenterie (absența scaunelor dizenteriforme).

• Prezența agentului etiologic în hemocultură, foarte rar întâlnită.

Ulterior, copilul a fost supus unor investigații suplimentare, care au evidențiat o imunodeficiență la nivelul porților de intrare a agenților patogeni, printr-un nivel scăzut de IgA.

CAZ 3: Copil de 1 an și 10 luni, de sex feminin, internat cu diagnosticul de *gastroenterocolită acută dizenteriformă,* cu sindrom de deshidratare acut peste 10%.

Motivele internării: febră, vărsături, inapetență, dureri abdominale, scaune dizenteriforme, somnolență, alternând cu perioade de agitație psihomotorie, convulsii.

Istoricul bolii: debutul afecțiunii a fost în urmă cu 5 zile, prin febră, ulterior dureri abdominale și inapetență. Medicul de familie prescrie tratament simptomatic. Evoluție nefavorabilă, cu persistența simptomatologiei de debut și apariția scaunelor dizenteriforme.

La internare: copil cu stare generală mediocră, palid, încercănat, buze uscate, tegumente uscate, pliu cutanat „leneș", echilibrat cardiorespirator, dar tahicardic, abdomen suplu, sensibil la palpare difuz, ficat la 1 cm sub rebordul

costal, oliguric, scaune dizenteriforme, somnolență. La scurt timp de la internare prezintă un episod de convulsii tonico-clonice generalizate și, ulterior, perioade de agitație psihomotorie alternând cu somnolență marcată.

Antecedente personale fiziologice: copil născut prematur (33 de săptămâni) prin cezariană, cu suferință la naștere, scor Apgar = 7, greutatea la naștere = 2 800 g, alimentat artificial, diversificat de la 8 luni, cu o dezvoltare neuropsihomotorie întârziată, dar fără sechele neurologice importante (prezintă un ușor retard psihomotor).

Antecedente personale patologice: infecții acute de căi respiratorii superioare și inferioare frecvente (4 episoade au necesitat internare), boală diareică acută și infecție urinară (fără spitalizări, tratate prin medicul de familie).

Investigații de laborator: leucocitoză cu neutrofilie, anemie hipocromă, microcitară, trombocitopenie ușoară; în dinamică, la 24 și 48 de ore de la internare anemia și trombocitopenia se accentuează (Hb = 7,8 g/dl, Nr. trombocite = 86 000/mm^3), fibrinemia și proteina C reactivă – crescute, test PCT-Q – negativ, hipoglicemie, hiponatremie, hipopotasemie, hipoalbuminemie, TGP = 2 N, sindrom de retenție azotată ușor, cu agravare în dinamică la 24 și 48 de ore în ciuda tratamentului instituit (uree în sânge = 3 N, creatinină în sânge = 2 N). Coprocultură: Shigella – negativă (prima probă, ulterior la a doua rcoltare pozitivă Shigella dysenteriae). Coprocitogramă: frecvente leucocite și hematii. Coproparazitologic – negativ. Test rapid (materii fecale) pentru Rotavirus și Adenovirus – negativ. PCR – toxinele A și B – Clostridium difficile – negativ. Hemoculturi – negative.

Investigații paraclinice: Ecografie abdominală: hepatosplenomegalie ușoară, fără lichid în cavitatea peritoneală, meteorism abdominal. Radiografie abdominală pe gol: fără modificări, aerocolie. RMN cerebrală: în limite normale. EEG: traseu lent, fără focare epileptogene.

Diagnostic pozitiv:

- Date epidemiologice: copilul nu este în colectivitate, nu au fost raportate cazuri de dizenterie bacteriană în familie sau la contacți.
- Date clinice: tablou clinic de dizenterie bacteriană, febrilă, cu SDA sever și reacție encefalitică.
- Date de laborator: confirmă diagnosticul de dizenterie cu *Shigella dysenteriae,* forma complicată cu sindrom hemolitic uremic.

Diagnostic diferențial:

- Se exclud alte cauze infecțioase (virale, bacteriene, parazitare) de boală diareică.
- Se înlătură alte afecțiuni cronice intestinale ce pot da scaune diareice (de obicei acestea apar în afebrilitate și au un istoric mai lung), precum și alte afecțiuni neurologice ce se însoțesc de convulsii.
- Prin vârsta pacientului excludem afecțiunile specifice sugarului (enterita ulceronecrotică, invaginația intestinală, alergia la proteina laptelui de vacă etc.).

Tratament: de la internare s-a instituit tratament cu ertapenem (imediat după obținerea rezultatului negativ al PCR-ului pentru Clostridium difficile toxigen, precum și antigenele pentru Rotavirus și Adenovirus din materiile fecale). Diagnosticul de dizenterie bacteriană severă complicată cu sindrom hemolitic uremic a fost susținut de probele biologice (leucocitoză cu neutrofilie, sindrom inflamator prezent), tulburări hematologice (anemie, trombocitopenie agravate în dinamică), sindrom de retenție azotată accentuat în dinamică. Alături de antibioterapie pacientul a mai primit perfuzii

de reechilibrare acido-bazică și hidro-electrolitică, albumină umană, imunoglobuline umane i.v., simptomatice (antitermice, antialgice, antidiareice), precum și regim igieno-dietetic corespunzător. În ciuda tratamentului de urgență instituit nu s-a putut împiedica evoluția nefavorabilă, copilul devenind anuric, prin instalarea sindromului hemolitic uremic. Se decide transferul într-o clinică de pediatrie cu serviciu specializat de dializă, unde se instituie dializă peritoneală. Evoluția a fost ulterior favorabilă, cu reluarea diurezei după 6 zile de dializă peritoneală și funcție renală normală la 14 zile.

Evoluția a fost lent favorabilă, cu vindecare completă fără sechele (fără insuficiență renală cronică).

Particularitatea cazului. Am descris un caz sever de dizenterie complicat cu sindrom hemolitic uremic, ce putea avea evoluție gravă. Se știe că mortalitatea este crescută prin această complicație, cazul nostru situându-se în procentele cu evoluție favorabilă și fără sechele.

Instituirea unui tratament complex (antibioterapie cu spectru larg, patogenic, de susținere a funcțiilor vitale, de reechilibrare hidro-electrolitică și acido-bazică), de urgență (instituirea dializei peritoneale la timp) au limitat evoluția severă a dizenteriei și a complicației acesteia – sindromul hemolitic uremic.

Una din particularitățile cazului este că prima coprocultură pentru identificarea Shigellei a fost negativă. În cazul unei suspiciuni clinice de dizenterie bacteriană complicată cu sindrom hemolitic uremic trebuie insistat, prin recoltarea de coproculturi suplimentare sau prin identificarea altor cauze și factori favorizanți ai acestei afecțiuni grave.

BIBLIOGRAFIE

1. Bowen Anna, Shigelossis. www.cdc.gov/Shigella.
2. American Academy of Pediatrics, Shigella infections. In Pickering L.K. (ed.), Red Book, 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases, 29th ed. American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL, 2012, p. 645-7.
3. Bardhan P., Faruque A.S., Naheed A., Sack D.A., Decrease in shigellosis – related deaths without Shigella spp .– specific interventions. Asia. Emerg Infect Dis 2010 Nov;16(11):1718-23.
4. Burke A., Cunha – Antibiotic Essentials, 2014, p. 87, 229.
5. Kasper D.L., Fauci A.S., et al, Harrison's Infectious Diseases, 2nd ed., p. 574-579.
6. Jugulete Gh., Ponderea terapiei cu antibiotice în patologia digestivă. Conferința interdisciplinară "Zilele Medicale Prahovene" cu tema: "Riscurile și avantajele terapiei cu antibiotice", Sinaia, 4-6 Nov 2010.
7. Jugulete Gh., Luminos Monica, et al, Chimiorezistența actuală a Shigellelor corelată cu antibioticoterapia dizenteriei la copil. Infecțio.ro 2007 Iun;III:2,38-43.
8. Jugulete Gh., Luminos Monica, Iagăru Rozina, Măntescu Ruxandra, Botea Smaranda, Dizenteria bacteriană la copil – antibioticoterapia corelată cu chimiorezistența actuală a Shigellelor, Infectio.ro 2005 Dec;I:3,32-34.
9. Heiman K.E., Karlsson M., Grass J., Howie B., Kirkcaldy R.D., Mahon B., et al, Notes from the field: Shigella with decreased susceptibility to azithromycin among men who have sex with men – United States, 2002-2013. Morb Mortal Wkly Rep (MMWR) 2014 Feb;14;63(6):132-3.
10. Rebedea Ileana, Boli Infecțioase. Edit. Medicală, București, p. 201-206.
11. Mandell, Douglas and Bennett's, Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed., p. 1389-1390.
12. Voiculescu M.Gh., Boli Infecțioase, Vol. II. Edit. Medicală, București, p. 477-490.
13. Luminos Monica, Jugulete Gh., Curs de Boli Infecțioase pentru Studenții Facultăților de Medicină Dentară. Edit. Bren, p. 130-137.

14. Hoffmann C., Sahly H., Jessen A., Ingiliz P., Stellbrink H.J., Neifer S., et al, High rates of quinolone-resistant strains of Shigella sonnei in HIV-infected MSM. Infection 2013 Oct;41(5):999-1003.
15. Nygren B.L., Schilling K.A., Blanton E.M., Silk B.J., Cole D.J., Mintz E.D., Foodborne outbreaks of shigellosis in the USA, 1998-2008. Epidemiol Infect 2013 Feb;141(2):233-41.
16. Wong M.R., Reddy V., Hanson H., Johnson K.M., Tsoi B., Cokes C., et al, Antimicrobial resistance trends of Shigella serotypes in New York City, 2006-2009. Microb Drug Resist 2010 Jun;16(2):155-61.
17. CMIT, Une diarrhée infectieuse. In E. Pilly, 27e ed. Alinéa plus Éd., 2020, p. 152-157.

ENTEROCOLITA CU ESCHERICHIA COLI

Mihaela Cătălina Luca

Escherichia coli a fost descoperită de medicul pediatru vienez Theodor Escherich în 1885 și numită inițial *Bacterium coli commune*. În anul 1919, Castellani și Chalmers au propus denumirea de *Escherichia coli*. [1]

Escherichia coli este unul din microorganismele cel mai des izolate în flora facultativă nepatogenă de la nivelul intestinului uman. Colonizează tractul intestinal al nou-născutului încă din primele ore de la naștere, ulterior microorganismul și gazda sa oferindu-și beneficii reciproce. Totuși, când mecanismele de apărare gastrointestinală sunt afectate sau în cazul gazdelor imunodeprimate, chiar și tulpinile nonpatogene de E. coli pot genera infecții. [2]

Tulpinile enteropatogene sunt clasificate în 6 grupuri, pe baza mecanismelor patogenice și a serogrupării: *E. coli enteropatogenă* (EPEC), *enteroinvazivă* (EIEC), *enterotoxigenă* (ETEC), *producătoare de toxină Shiga* (STEC), *enteroagregantă* (EAEC) și *difuz aderentă* (DAEC). [3-6]

Enterocolita cu E. coli enterotoxigenă (*ETEC*)

Epidemiologie. ETEC produce frecvent diaree la copii în țările în curs de dezvoltare. În țările dezvoltate economic enterocolita cu ETEC este rar prezentă la copii. Contaminarea mediului cu ETEC în zonele endemice este frecventă, afectând mai ales nou-născuții și copiii mici. În aceste regiuni, incidența ETEC scade semnificativ odată cu înaintarea în vârstă.

ETEC este agentul etiologic cel mai frecvent izolat în diareea călătorului, afectând în principal adulții din țările dezvoltate ce călătoresc în zonele endemice. [2]

Calea de transmitere este fecal-orală, prin apă sau alimente contaminate, atât la copiii din zonele endemice, cât și în cazul celor afectați de diareea călătorului. [2-4]

Incidența în zonele endemice este mai ridicată în lunile calde, cu umiditate crescută, când se creează mediul propice pentru multiplicarea ETEC în alimente și apă. [2]

Patogenie. ETEC se atașează prin intermediul fimbriilor de mucoasa intestinală și eliberează două enterotoxine (termolabilă și termostabilă), care se fixează pe receptorii de la nivelul enterocitelor. Bacteria poate produce ambele enterotoxine sau numai una din ele. Sinteza enterotoxinelor este determinată prin plasmide. Toxina termolabilă este asemănătoare toxinei holerice, activează mecanismul adenilat ciclază – adenozin monofosfat ciclic (cAMP), cu stimularea secreției de clor și inhibarea absorbției, având drept urmare creșterea secreției intestinale de apă și electroliți și apariția diareii apoase. Are o bună specificitate antigenică și este puternic imunogenă. Toxina termostabilă stimulează guanilat ciclaza crescând cantitatea de guanozin monofosfat ciclic (cGMP). [7]. Ea își exercită efectele diareice alternând mecanismul normal al secreției apei și electroliților prin mimetism molecular cu agenții endogeni, guanilina și uroguanilina. [7]. Enterotoxina termostabilă rezistă 15 minute la 100°C. Este slab antigenică. O mare parte dintre tulpinile de ETEC produc EAST1, o toxină termostabilă, similară celei menționate anterior, descrisă pentru prima dată la E. coli enteroagregantă. [2,8]

Manifestări clinice. Cuprind vărsături, dureri abdominale, scaune explozive, apoase, numeroase, în cantitate mare, fără mucus sau sânge. Febra este prezentă la un număr mic de pacienți. Debutul este de obicei brusc, după o perioadă de incubație scurtă, de aproximativ 14-50 de ore. Boala este autolimitată, evoluând 3-5 zile, rar peste o săptămână. Există și forme severe, similare holerei, mai ales la copiii mici din țările în curs de dezvoltare. [2]

Tratament. Tratamentul este simptomatic și de rehidratare. În general soluțiile de rehidratare orală sunt suficiente, dar în cazurile severe poate fi necesară rehidratarea pe cale parenterală. Tratamentul antiemetic și antisecretor (racecadotril) ameliorează simptomele. La copiii din țările în curs de dezvoltare, cât și în diareea călătorului, tratamentul antibiotic și-a dovedit eficiența, reducând durata simptomelor și limitând excreția tulpinilor infectante. [2,9]

Profilaxie. Recomandările pentru turiștii ce călătoresc în zonele endemice includ evitarea alimentelor și a apei cu risc de a fi contaminate. Deși antibiotice precum doxiciclina, fluorochinolonele sau trimetoprim-sulfametoxazolul s-au dovedit eficiente ca profilaxie, datorită riscului crescut de rezistență a ETEC la antibiotice, respectiv a efectelor adverse, administrarea acestora în scop profilactic nu este recomandată de rutină. Dezvoltarea unui vaccin cu spectru larg de protecție este dificil de realizat, datorită numeroșilor factori exprimați de ETEC ce favorizează colonizarea intestinală. [2]

Enterocolita cu E. coli enteropatogenă *(EPEC)*

Epidemiologie. EPEC este implicată în aproximativ 30-40% din cazurile de diaree în țările în curs de dezvoltare. Sunt afectați în special copiii cu vârsta sub 2 ani și mai ales sugarii mici, sub 6 luni. Produce epidemii în secțiile de nou-născuți și sugari. [2]

Doza infectantă la adulți este mare (10^8-10^{10}), în timp ce la copii este mult mai mică. Se consideră că, odată cu vârsta, se pierd receptorii specifici, motiv pentru care adulții dezvoltă un anumit grad de rezistență. Cazuri sporadice apar la adulți cu factori de risc (diabet, aclorhidrie, vârstă înaintată etc.). [2]

Transmiterea se realizează pe cale fecal-orală, prin intermediul alimentelor sau mâinilor contaminate. EPEC a fost izolată și în particule de praf sau aerosoli, sugerând o posibilă transmitere pe cale respiratorie, prin inhalare, urmată de ingestia patogenului. [2]

Sursa de infecție este reprezentată de copiii simptomatici sau asimptomatici, respectiv de adulții asimptomatici (inclusiv mame sau personal medical). Se consideră că aproximativ 20% din copiii sănătoși cu vârsta până la 2 ani sunt purtători. La copiii cu diaree, EPEC poate fi izolată în scaun până la 2 săptămâni după remiterea simptomelor. [2]

Epidemiile cu EPEC la copiii din țările dezvoltate (Statele Unite, Marea Britanie) au în prezent incidență scăzută. Situația este însă diferită în țările în curs de dezvoltare, unde EPEC este o cauză importantă de diaree la copiii cu vârsta până la 6 luni. Țări precum Brazilia, Mexic sau Africa de Sud au raportat incidențe de 30-40%, uneori mai mari comparativ cu incidența infecțiilor cu Rotavirus în aceste zone. Infecția are origine atât nozocomială, cât și comunitară, afectează atât zonele urbane, cât și pe cele rurale. Alăptarea are efect profilactic, colostrul uman și laptele matern inhibând adeziunea EPEC la celulele mucoasei intestinale. [2]

Patogenie. Include atașarea la enterocit, transducția unui semnal care determină acumularea de calciu intracelular și fosforilarea proteinelor, aderența germenelui și distrugerea microvililor, urmarea fiind scăderea capacității de absorbție a intestinului subțire și apariția diareii. EPEC poate produce diaree și prin mecanism secretor, asemănător ETEC. [2]. O serie de mediatori ai transportului de ioni la nivel intestinal (calciu, inozitol fosfat, tirozin kinază etc.) sunt afectați de infecția cu EPEC, stimulând fie un influx de ioni pozitivi, fie un eflux de ioni negativi de-a lungul membranei. [2]

Debutul brusc al simptomelor are la bază secreția activă de clor, mediată de modificarea transportului ionic la nivelul membranei, în timp ce malabsorbția ce apare pe fondul alterării microvililor și a marginii în perie a mucoasei intestinale este responsabilă de durata prelungită a diareii. Răspunsul inflamator local și creșterea permeabilității intestinale sunt, de asemenea, factori patogeni implicați în dezvoltarea diareii. [2]

Manifestări clinice. Constau în vărsături, diaree apoasă, febră de mică amplitudine. Uneori scaunele prezintă mucozități, dar nu sânge. Perioada de incubație este scurtă (chiar și de 3 ore). În cazurile severe, evoluția poate fi prelungită. [7]. Evoluția poate fi severă, cu rate de mortalitate de 30-50% în țările în curs de dezvoltare. [2]

Tratament. Scopul principal este de a preveni deshidratarea și dezechilibrele hidro-electrolitice, prin rehidratare orală în formele medii de boală, respectiv pe cale parenterală în cazurile mai severe. Tratamentul antibiotic s-a dovedit a fi eficient, însă rezistența la terapia antimicrobiană este o problemă emergentă în zonele endemice. Ghidurile actuale recomandă tratament cu trimetoprim-sulfametoxazol, norfloxacin sau ciprofloxacin, dar studiile au arătat că și azitromicina atinge concentrația minimă inhibitorie similară cu cea din infecțiile cu ETEC, EIEC, EHEC, Salmonella sau Shigella. [11]. Eficiență au dovedit, de asemenea, subsalicilatul de bismut sau imunoglobulinele specifice anti-EPEC din lapte de bovine. În prezent nu există vaccin disponibil sau în studii pentru a preveni infecția provocată de EPEC. [2]

Enterocolita cu E. coli enteroinvazivă *(EIEC)*

Epidemiologie. Tulpinile EIEC sunt biochimic, genetic și patogenic înrudite cu *Shigella* spp., fiind imobile, lizin decarboxilazo-negative și lactozo-negative. [2]. Enterocolita cu EIEC se manifestă sub forma unor cazuri izolate sau focare epidemice, urmare a consumului de alimente contaminate, în special în țările în curs de dezvoltare. În aceste țări EIEC determină 5% din cazurile sporadice de diaree. [4]. Doza infectantă la adulți este mai mare comparativ cu Shigella spp.

Patogenie. EIEC produce inflamație la nivelul colonului, edem al mucoasei și submucoasei și infiltrat inflamator polimorfonuclear și ulcerații, urmate uneori de hemoragii. Genele bacteriene responsabile de invazia celulei gazdă sunt localizate la nivelul unei plasmide prezente și la Shigella. [4,7]. Cei doi patogeni elaborează cel puțin o enterotoxină ce poate fi implicată în patogeneza diareii. [2]

Manifestări clinice. Constau în diaree apoasă, febră, stare de rău general, colici abdominale, deseori fiind dificil de diferențiat de diareea secretorie determinată de ETEC. O parte din pacienți pot prezenta un sindrom dizenteriform (tenesme rectale, scaune în cantitate mică, mucopiosanguinolente). 20% din cazurile de diaree cu sânge sunt produse de EIEC. Infecțiile asimptomatice sunt rare. [2]

Tratament. Se bazează pe reechilibrarea hidro-electrolitică și acido-bazică și tratament simptomatic. Formele ușoare de boală sunt autolimitate și nu necesită tratament cu antibiotice. [12-13]. În cazurile severe, antibioticele recomandate sunt azitromicină, ceftriaxonă sau ciprofloxacin. [14]

Enterocolita cu E. coli producătoare de toxină Shiga *(STEC)*

Epidemiologie. În anul 1983, STEC a fost precizată ca agent etiologic al colitei hemoragice și sindromului hemolitico-uremic. Lanțul epidemiologic al STEC include un rezervor la nivelul intestinului bovinelor sau altor animale, transmitere pe cale fecal-orală, prin apă și alimente contaminate (vegetale sau produse de carne insuficient preparate termic, carnea de vită fiind frecvent incriminată), o doză infectantă mică (100-200 de microorganisme) cu virulență mare și risc crescut de transmitere interumană. [1,2]. Serotipul O157:H7 are abilitatea de a se multiplica în condiții de aciditate crescută (pH de 3,4 – timp de câteva zile), în care alte microorganisme nu supraviețuiesc.

Infecția se manifestă sub formă de cazuri sporadice și izbucniri epidemice. În timpul epidemiilor cu serotipul O157:H7 transmiterea directă, de la persoană la persoană, este prezentă în aproximativ 19% din cazuri. [15]. Purtătorii asimptomatici pot fi o sursă de transmitere.

Se estimează că subtipul O157:H7 este printre cei mai frecvenți patogeni izolați din probele de scaun (după Campylobacter și Salmonella), fiind cel mai des prezent în probele de scaun cu sânge vizibil macroscopic. [2]

Localizarea geografică variază, fiind raportate cazuri atât în emisfera nordică (Statele Unite ale Americii, Canada, Europa și Japonia), cât și în emisfera sudică (Argentina, Australia, Chile, Africa de Sud). În emisfera nordică, cele mai multe cazuri sporadice au fost raportate vara.

Tulpinile STEC non-O157:H7 au fost, de asemenea, izolate atât în izbucniri epidemice, cât și sub formă de cazuri sporadice. Incidența lor este dificil de calculat, deoarece identificarea lor necesită detectarea genelor Stx, respectiv a altor factori de virulență. Printre acestea se numără serotipurile O26:H11, O103:H2, O111:NM și O113:H21, raportate în țări precum Japonia, Germania, Italia, Australia, Cehia sau SUA. În emisfera sudică, tulpinile non-O157:H7 sunt de multe ori mai frecvente ca cele O157:H7. [2]

Patogenie. Segmentul digestiv cel mai afectat este colonul. La nivelul laminei propria, STEC produce edem, tromboze microvasculare, ulcerații și hemoragii. Edemul și hemoragiile de la nivelul submucoasei colonului ascendent și transvers au aspect de *„amprentă digitală"* pe radiografiile cu tranzit baritat. Biopsiile efectuate la nivelul colonului au fost sugestive pentru necroză focală și infiltrate cu neutrofile. Leziunile par a fi rezultatul unei combinații de mecanisme ischemice și infecțioase, similar celor descrise în colita pseudomembranoasă mediată toxinic produsă de *Clostridium difficile.* [2]

Leziunile sunt produse în principal de **toxinele Shiga** (verotoxine) de tip 1 și 2 eliberate de STEC, notate Stx, VT sau SLT. Acestea reprezintă factorul de virulență major și definitoriu al STEC. În trecut erau cunoscute sub numele de *citotoxine* (termen arhaic, utilizat în sens larg) sau *shiga-like toxine* (termen utilizat înainte de a se cunoaște că Shiga și Shiga-like

toxina sunt identice). Cele două toxine, Shiga 1 și Shiga 2, nu au reactivitate imunologică încrucișată. [2]

STEC poate exprima numai Stx1 sau numai Stx2 (mai multe forme de Stx2, Stx2a, Stx2d), dar cele mai multe tulpini sintetizează ambele toxine. Numai Stx1 este identică cu exotoxina *Shigellei dysenteriae,* nu și Stx2. Toxinele Stx1 și Stx2 prezintă 50-60% omologie structurală, sunt imunologic distincte și nu prezintă reactivitate imunologică încrucișată. [1,2]

Toxina Shiga are două subunități: A și B. La rândul ei, subunitatea A este divizată în două peptide: A_1 și A_2, unite printr-o punte disulfurică. Peptidul A_1 are activitate enzimatică, iar A_2 realizează atașarea subunității A la unul din cele 5 pentamere identice ale subunității B. Prin subunitatea B, toxina se fixează de un receptor glicopeptidic (Gb_3) de pe membrana enterocitelor. După fixare, toxina pătrunde în interiorul celulei prin endocitoză și este transportată către aparatul Golgi și, ulterior, la reticulul endoplasmatic. Subunitatea A este eliberată în citoplasmă, unde acționează la nivelul subunității 60S a ribozomilor, inhibând sinteza proteinelor. În consecință, se produce moartea celulelor epiteliale intestinale, endoteliale renale, HeLA și a tuturor celulelor ce conțin receptorul Gb_3. Prin acest mecanism, toxinele Shiga 1 și 2 sunt responsabile de colita hemoragică, sindromul hemolitic uremic și purpura trombocitopenică. [2]

Toxinele pot pătrunde și în circulația sistemică, unde activează cascada coagulării, determină hemoliză intravasculară, microtromboze și ischemie, precum și elaborarea de mediatori ai inflamației de către organismul gazdă. Stx afectează celulele endoteliale glomerulare, determinând îngustarea lumenului capilar și ocluzia microvascularizației glomerulare cu trombocite și fibrină. Scăderea ratei de filtrare glomerulară este responsabilă de insuficiența renală acută caracteristică sindromului hemolitic uremic (SHU). Celulele fragmentate specifice SHU apar în urma lezării eritrocitelor în timpul procesului de traversare a microvascularizației îngustate. [2]

Datele din literatură sugerează că Stx2 este mai des responsabilă de apariția SHU comparativ cu Stx1, mai ales când este singura toxină exprimată. [2]. Citokinele (TNF-α, IL-6, IL-1β etc.) sunt, de asemenea, implicate în dezvoltarea mecanismelor patogenice din SHU.

STEC prezintă și alți factori patogeni: enterohemolizina, adezina autoaglutinantă, plasmidul pO157, mecanismul de transport al ionilor, EAST1 (similar EAEC), LPS O157 și capacitatea de a produce leziuni asemănătoare EPEC. [2,13]

Manifestări clinice. Infecția poate fi asimptomatică sau manifestă clinic. Cazurile cu manifestări clinice sunt determinate frecvent de serotipul O157:H7. [16]. Incubația este de 1-9 zile (în medie 3-5 zile). Tabloul clinic este foarte variat, de la o enterocolită obișnuită, ușoară, până la o enterocolită severă, de tip holeriform (în caz de afectare a mucoasei jejunoileo-

nului) sau sub forma unei enterocolite dizenteriforme și colite hemoragice (în cazul afectării colonului). Formele severe de boală se întâlnesc de obicei la sugari, copiii mici și persoanele vârstnice.

Inițial apare diaree fără sânge, precedată de crampe abdominale, febră discretă și vărsături la aproximativ jumătate din pacienți. După aproximativ 1-2 zile diareea devine sanguinolentă, iar durerile abdominale cresc în intensitate, simptome ce durează 4-10 zile. În majoritatea cazurilor diareea sanguinolentă se remite fără complicații, dar aproximativ 10% din pacienți vor evolua spre sindrom hemolitic uremic (SHU). [2]

SHU se definește prin triada: anemie, trombocitopenie și insuficiență renală acută. Inițial pacienții vor prezenta oligurie/anurie, paloare, edeme și uneori convulsii, simptome care în general se remit sub tratament simptomatic și suportiv al funcțiilor vitale. Rata mortalității este de 3-5% la copii, iar la 12-30% se vor constitui sechele (afectare renală, cerebrală sau hipertensiune arterială). Evoluția spre SHU apare mai frecvent la pacienții infectați cu E. coli O157:H7, care au diaree sanguinolentă, febră, leucocitoză, și la extremele de vârstă. [2,14]

Tratament. Este limitat la măsurile de menținere a echilibrului hidroelectrolitic și acido-bazic și de susținere a funcțiilor vitale. Antibioticele și medicația anti-motilitate intestinală nu sunt recomandate, deoarece favorizează apariția sindromului hemolitic uremic. Liza bacteriană sub tratament antibiotic crește eliberarea de toxine, a căror absorbție intestinală crește în contextul distrugerii florei bacteriene intestinale de către tratamentul antibiotic. Modulatorii motilității intestinale cresc riscul de SHU prin inhibarea clearance-ului intestinal și creșterea absorbției toxinei în circulația sistemică. [2]. Tratamentul afecțiunii renale din SHU implică dializă, hemofiltrare, transfuzii de masă eritrocitară, trombocitară etc. și chiar transplant renal în cazurile severe. [2]

Enterocolita cu E. coli enteroagregantă *(EAEC)* și E. coli difuz aderentă *(DAEC)*

EAEC și DAEC se diferențiază de EPEC printr-un pattern particular de aderență la suprafața celulelor intestinale. Coloniile bacteriene pot realiza două tipuri de aderență – agregativă și difuză (adevărată). Aderența agregativă se caracterizează prin agregare proeminentă a celulelor bacteriene unele de altele la suprafața celulelor intestinale (EAEC), în timp ce aderența difuză presupune dispersarea bacteriilor la suprafața celulelor intestinale cu agregare redusă între ele (DAEC). [2]

Epidemiologie. Reprezintă o cauză de diaree prelungită (≥14 zile) la copiii cu vârsta cuprinsă între 1 și 5 ani din țările în curs de dezvoltare, mai ales în cazul DAEC. Sunt implicate și în diareea călătorului și diareea cronică asociată bolii SIDA. [14]

EAEC pare să aibă o distribuție geografică largă, țări precum India, Brazilia, Mexic, Chile, Bangladesh, Venezuela, Australia, Serbia sau Iran raportând atât cazuri sporadice, cât și izbucniri epidemice. [2]. Există studii care au evidențiat o corelație între infecția cu EAEC (atât simptomatică, cât și asimptomatică), cu diferite retarde de creștere în înălțime sau greutate la copii. [2]

Factorii epidemiologici caracteristici pentru DAEC nu sunt bine cunoscuți, dar se pare că în țările dezvoltate DAEC se asociază mai des cu diareea. [2]

Patogenie. Patogenia enterocolitei cu EAEC include aderența la mucoasa intestinală prin intermediul fimbriilor, creșterea secreției de mucus cu înglobarea bacteriei într-un biofilm de mucus și tendință de colonizare persistentă, inflamație moderată cu edem și infiltrate mononucleare la nivelul submucoasei, producerea de toxine, scurtarea vilozităților cu necroză hemoragică, leziuni ale mucoasei și alterarea mecanismelor de secreție intestinală. Diareea este predominant de tip secretor. Mecanismele patogenice se desfășoară atât la nivelul intestinului subțire, cât și la nivelul colonului. [17,18]

Patogenia enterocolitei cu DAEC nu este bine cunoscută, dar pare a fi asemănătoare celei cu EAEC.

Manifestări clinice. Perioada de incubație este scurtă (8 ore). Diareea este apoasă, uneori însoțită de vărsături. Febra este de mică amplitudine sau absentă. Scaunele conțin mucus în cantitate mare, iar la o treime din pacienți pot fi sanguinolente. Diareea durează de obicei mai mult de două săptămâni. [19]

Tratament. Tratamentul antibiotic cu azitromicină și-a dovedit eficiența reducând semnificativ transmiterea bacteriilor în timpul episoadelor de diaree. [11]. Reechilibrarea hidro-electrolitică, acido-bazică și tratamentul simptomatic joacă un rol esențial în managementul episoadelor acute.

BIBLIOGRAFIE

1. Escherich T., Bettelheim K.S., The intestinal bacteria of the neonate and breast-fed infant. Rev Infect Dis 1988;10:1220-1225.
2. Nataro J.P., Kaper J.B., Diarrheagenic Escherichia coli. Clin Microbiol Rev 1998;11(1):142-201.
3. Kasper J.B., Nataro J.P., Mobley H.R., Pathogenic Escherichia coli. Nat Rev Microbiol 2004;2:123-140.
4. Amieva M.R., Important bacterial gastrointestinal pathogens: a pathogenesis perspective. Pediatr Clin North Am 2005;52:749-777.
5. Thorpe C.M., Shiga producing Escherichia coli infection. Clin Infect Dis 2004;38:1298-1303.
6. Croxen M.A., Finlay B.B., Molecular mechanisms of Escherichia coli pathogenicity. Nat Rev Microbiol 2010;8:26-38.
7. Choi S.Y., Jeon Y.-S., Lee J.H., Choi B., Moon S.H., von Seidlein L., Clemens J.D., Dougan G., Wain J., Yu J., Lee J.C., Seol S.Y., Lee B.K., Song J.H., Song M., Czerkinsky C., Chun J., Kim D.W., Multilocus sequence typing analysis of Shigella flexneri isolates collected in Asian countries. J Med Microbiol 2007;56:1460-1466.

8. Law D., Chart H., Enteroaggregative Escherichia coli. J Appl Microbiol 1998;84(5):685-97.
9. Bennet J.E., Dolin R., Blaser M.J., Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th ed. Elsevier/Saunders, Philadelphia, PA, 2015.
10. Cohen M.B., Nataro J.P., Bernstein D.I., Hawkins J., Roberts N., Staat M.A., Prevalence of diarrheagenic Escherichia coli in acute childhood gastroenteritis: a prospective controlled surveillance study. J Pediatr 2005;146:465-468.
11. Denham J.D., Nanjappa S., Greene J.N., Treatment of Enteropathogenic Escherichia coli Diarrhea in Cancer Patients: A Series of Three Cases. Case Rep Infect Dis 2018;2018:3.
12. Ochoa T.J., Contreras C.A., Enteropathogenic Escherichia coli infection in children. Curr Opin Infect Dis 2011;24:478-483.
13. Feng P., Pathogenic E. Coli group. In Bad bug book, 2nd ed. Center for Food Safety and Applied Nutrition, Food and Drug Administration, Washington, DC, 2012, p. 69-81.
14. DuPont H.L., Clinical practice. Bacterial diarrhea. N Engl J Med 2009;361:1560-1569.
15. Snedeker K.G., Shaw D.J., Locking M.E., Prescott R.J., Primary and secondary cases in Escherichia coli O157 outbreaks: a statistical analysis. BMC Infect Dis 2009;9:144. doi: 10.1186/1471-2334-9-144.
16. Deb Roy C., Roberts E., Fratamico P.M., Detection of O antigens in Escherichia coli. Anim Health Res Rev 2011;12:169-185.
17. Guerrieri C.G., Pereira M.F., Galdino A.C.M., Dos Santos A.L.S., Elias W.P., Schuenck R.P., et al, Typical and Atypical Enteroaggregative Escherichia coli Are Both Virulent in the Galleria mellonella Model. Front Microbiol 2019;10:1791.
18. Azer S.A., Tuma F., Infectious Colitis. StatPearls, Treasure Island (FL), 2019.
19. Okhuysen P.C., Dupont H.L., Enteroaggregative Escherichia coli (EAEC): a cause of acute and persistent diarrhea of worldwide importance. J Infect Dis 2010;202:503-505.

ENTEROCOLITA CU SALMONELLA

Ion Ștefan

Inițial s-a considerat că structura antigenică a salmonelelor este definitorie pentru specie, ceea ce a condus la descrierea taxonomică a unui gen cu peste 2 000 de specii. În prezent, prin taxonomie moleculară în cadrul genului Salmonella sunt acceptate două specii: *Salmonella enterica,* cu 6 subspecii *(enterica, salamae, arizonae, diarizonae, houtenae, indica),* și *Salmonella bongori.* [1]

Salmonella enterica, subspecia *enterica,* reprezintă 99,5% dintre tulpinile de Salmonella patogene pentru om.

Epidemiologie. Salmonelele nontifice se situează printre cele 10 cauze potențiale de afecțiuni alimentare cu supraveghere epidemiologică activă. În SUA, în fiecare an, produc peste 1 milion de îmbolnăviri de cauză alimentară (a doua cauză de morbiditate, după norovirusuri), fiind responsabile de o rată ridicată a spitalizării (27%) și a mortalității (0,5%). [1]

Salmonelozele sunt infecții cosmopolite transmise alimentar, aproape jumătate dintre toxiinfecțiile alimentare fiind determinate de salmonele nontifice, în mici focare epidemice. Prezintă sezonalitate estivală marcată, mai mult de un sfert dintre cazuri apărând în lunile august-septembrie.

Salmonelele nontifice au ca rezervor natural animalele (păsări, rumegătoare, rozătoare, reptile, amfibieni) și rezervor secundar omul (purtători asimptomatici).

Salmonelele, prezente în intestinul animalelor, au cale de transmitere digestivă, prin ingestia de alimente contaminate în timpul sacrificării sau procesării produselor de origine animală (ouă, produse lactate, carne crudă sau incomplet tratată termic). Rareori, se transmit prin contaminare hidrică.

Incidența infecțiilor este mai crescută în țările dezvoltate, care produc cantități mari de produse procesate în unități centralizate și distribuie alimente la nivel internațional.

Patogenie. Perioada de incubație și severitatea bolii sunt direct proporționale cu numărul germenilor ingerați. Acidul gastric reprezintă o barieră naturală, iar afecțiunile care reduc aciditatea și administrarea de antiacide favorizează colonizarea intestinului subțire.

Salmonelele nontifice se atașează selectiv prin intermediul fimbriilor și pililor de mucoasa intestinală, la nivelul celulelor epiteliale specializate M din plăcile Peyer, sunt internalizate prin endocitoză, transportate prin fagozomi în lamina propria, unde, după eliberare, induc răspuns neutrofilic. Procesul inflamator, cu secreție de citokine proinflamatorii și răspuns neutrofilic, conduce la afectarea funcției de barieră a mucoasei intestinale, contribuind la creșterea secreției de fluide prin mecanism exsudativ și apariția diareii. [1]

În afara efectului invaziv, serotipurile de Salmonella care produc enterocolită pot induce și un răspuns secretor în epiteliul intestinal, cu recrutare și migrare de neutrofile în lumen. [1]

Manifestări clinice. Salmonelele nontifice produc o enterocolită acută autolimitată, cu debut la 12-48 de ore de la ingestia de apă sau alimente contaminate. În literatură, sunt raportate și cazuri cu o perioadă de incubație de până la 7 zile, atunci când expunerea la agentul patogen este redusă.

Cel mai frecvent, tabloul clinic se exprimă prin: grețuri, vărsături, scaune diareice moi, de volum moderat, galben-verzui, fetide, simptomatologie care durează 3-7 zile. [3]. Rareori, scaunele pot fi apoase, de volum mare (de tip *„holeriform"*) sau, dimpotrivă, reduse cantitativ și însoțite de tenesme (de tip *„dizenteriform"*). Pacienții pot prezenta febră (38-39°C),

care se reduce în 2-3 zile, crampe abdominale, cefalee, mialgii. Uneori, infecția cu Salmonella poate mima apendicita acută, alteori poate genera megacolon toxic, formă clinică rară, dar amenințătoare de viață. [1]

După remiterea enterocolitei, pacienții pot rămâne purtători de salmonele timp de 4-5 săptămâni, în funcție de tipul serologic. Un număr mic de pacienți devin purtători cronici, asimptomatici, mai ales dacă prezintă anomalii anatomice ale canalelor biliare, litiază biliară sau infecții ale colecistului. [1]

Infecțiile enterale determinate de Salmonella pot să genereze, în special la persoanele cu imunodeficiențe, infecții sistemice cu localizări viscerale extradigestive. Astfel de forme clinice sunt însoțite de bacteriemie, manifestările extradigestive fiind diverse: osteoartrite sau spondilodiscite (care pun problema diagnosticului diferențial cu artritele reactive asociate antigenului HLA-B27), meningite sau abcese cerebrale, pleuropneumopatii, endocardite ori pericardite. [2]

Diagnostic. Diagnosticul etiologic se face prin coprocultură. Pentru izolarea speciilor de Salmonella din materiile fecale se folosesc medii înalt selective, de tip Wilson Blair, identificarea urmând să se realizeze prin teste biochimice (manuale sau automate în 4-24 de ore).

Tratament. Majoritatea enterocolitelor cu Salmonella sunt autolimitate. Tratamentul are ca obiective păstrarea echilibrului hidro-electrolitic și ameliorarea simptomatologiei (prin utilizarea de antipiretice, regularizatoare ale tranzitului intestinal și reluarea progresivă a alimentației). Tratamentul antibiotic nu modifică durata manifestărilor clinice, dar crește riscul de portaj de germeni. Terapia antibiotică nu este recomandată în cazurile necomplicate. Pentru nou-născuți, pacienți vârstnici, cu ateroscleroză, cu afecțiuni valvulare cardiace sau endovasculare, imunodeprimați, pacienți care prezintă riscul de a dezvolta forme severe de boală, antibioterapia devine justificată.

Antibioticele de elecție sunt ciprofloxacin 500 mg × 2/zi (la copii 10 mg/kg corp × 2/zi), azitromicină 500 mg/zi (la copii 20 mg/kg corp/zi) sau, în formele severe, ceftriaxonă 2 g/zi, administrate timp de 3 zile (7 zile la imunodeprimați). În ultimii ani, multe dintre tulpinile de Salmonella și-au redus sensibilitatea la fluorochinolone sau au devenit multidrog-rezistente. [2,4,5,6]

Profilaxie. Nu există un vaccin. Prevenția infecțiilor constă în măsuri sanitare și de igienă care să prevină transmiterea orală: igiena mâinilor, prepararea termică adecvată a alimentelor, manipularea cu atenție a alimentelor pe lanțul de producție, de la nivelul fermelor de procesare, până la nivelul gospodăriilor individuale, măsuri de protecție a lucrătorilor din industria alimentară și monitorizarea sănătății acestora.

BIBLIOGRAFIE

1. Pegues D.A., Miller S.I., Salmonella Species. In Mandell, Douglas and Bennett's Priciples and Practice of Infectious Diseases, 8th ed. 2015;226:2559-68.
2. Marchou B., Martin-Blondel G., Salmonelloses non typhiques. In E. Pilly, Maladies Infectieuses et Tropicales, 26e éd. Alinéa plus Éd., 2018;61:326-7.
3. Cupșa A., Enterocolite cu Salmonella sp. – Boli infecțioase transmisibile. Edit. Medicală Universitară, 2007, p. 10.44-10.48.
4. Humphries R.M., Fang F.C., Aarestrup F.M., Hindler J.A., In vitro susceptibility testing of fluoroquinolone activity against Salmonella: recent changes to CLSI standards. Clin Infect Dis 2012;55:1107-1113.
5. Nordmann P., Poirel L., Mak J.K., et al, Multidrug-resistant Salmonella strains expressing emerging antibiotic resistance determinats. Clin Infect Dis 2008;46:324-325.
6. CMIT, Une diarrhée infectieuse. In E. Pilly, 27e ed. Alinéa plus Éd., 2020, p. 152-157.

ENTEROCOLITA CU CAMPYLOBACTER

Ion Ștefan

Campylobacter spp. sunt bacili Gram negativi, mobili, curbați, a căror denumire, de origine greacă, provine din asocierea cuvintelor *campylos* (curbat) și *baktron* (bacil). Până în prezent au fost descrise 14 specii. La om, speciile cel mai frecvent izolate sunt reprezentate de *Campylobacter jejuni* (agent patogen major în boala enterică, responsabil de majoritatea cazurilor de enterocolită în mediul comunitar) și *Campylobacter fetus* (agent patogen major în boala sistemică, extraintestinală).

Epidemiologie. Infecțiile cu Campylobacter spp. sunt foarte frecvente, anual în SUA fiind înregistrate aproximativ 800 000 de cazuri.

Campylobacter spp. face parte din flora comensală a tractului gastrointestinal al animalelor domestice (ovine, bovine, caprine, câini, pisici), sălbatice (rozătoare) și al păsărilor.

Calea de transmitere a infecției este fecal-orală. Transmiterea infecției se face prin ingestia de preparate de carne sau apă contaminate, produse lactate infectate (nepasteurizate) sau prin contact direct cu persoanele infectate. Date recente arată că între 50 și 70% din cazurile de infecție au ca sursă carnea de pui sau curcan. În țările dezvoltate, incidența cazurilor de infecție este mai mare în cursul verii. Campylobacter spp. este o cauză frecventă a *„diareii călătorului"*, în special pentru turiștii care vizitează Asia de Sud-Est. [1]

În ultimii ani, incidența infecțiilor cu Campylobacter jejuni a depășit incidența infecțiilor produse de *Salmonella* și *Shigella*. [1]. *Campylobacter jejuni,* alături de *Escherichia coli O157* și *Cryptosporidium parvum/hominis* sunt agenții patogeni de sorginte alimentară cei mai incriminați în ultimele decade. [2]

Patogenie. Campylobacter afectează în special jejunul și ileonul, dar se poate extinde și la nivelul colonului și rectului.

Campylobacter jejuni aderă la suprafața celulelor epiteliale, cu ajutorul adezinelor de tipul antigenelor de suprafață PEB1 sau al lipoproteinelor JIpA. Flagelul este un element de virulență, asigurând motilitatea, chimiotaxia și secreția de proteine, care favorizează invazia mucoasei. Un alt element de virulență este pVir – plasmidă cu greutate moleculară mare, asociată cu scaunele sanguinolente. Chimiotaxia și fimbriile sunt importante pentru virulența Campylobacter. Membrana externă conține antigenul O, o lipopolizaharidă cu activitate endotoxică. Unele antigene O au în structură acid sialic, asemănător unor gangliozide umane, implicate în patogenia sindromului Guillain-Barré. [3]

Manifestări clinice. Infecțiile cu Campylobacter spp. pot fi asimptomatice sau simptomatice. Speciile de Campylobacter generează o simptomatologie asemănătoare, cea mai frecventă formă de manifestare clinică fiind enterocolita.

După o incubație scurtă (12-24 de ore), enterocolita cu Campylobacter jejuni debutează cu: febră (38-39°C), cefalee și mialgii, urmate de diaree cu scaune de aspect diferit, de la forma apoasă, cu volum mare, până la hematochezie. Diareea se asociază cu dureri de tip colicativ, ameliorate de defecație. Evoluția este autolimitată. Rareori, s-au raportat forme severe de boală, cu megacolon toxic sau pseudoapendicită. Alteori, infecția cu Campylobacter poate avea doar o manifestare unică: durere abdominală, febră izolată sau scaune hemoragice. Bacteriemia este întâlnită la mai puțin de 1% dintre pacienți. [1]

Campylobacter fetus provoacă mai frecvent manifestări sistemice: bacteriemie, meningită, endocardită, abcese focale și rareori diaree. Diareea este asemănătoare celei din infecția cu *Campylobacter jejuni,* evoluția fiind autolimitată.

Infecțiile cu alte specii de Campylobacter au manifestări clinice asemănătoare cu cele produse de Campylobacter jejuni. O posibilă complicație a enterocolitelor cu Campylobacter spp. este sindromul Guillain-Barré. [3]

Diagnostic. Diagnosticul prezumtiv se bazează pe vizualizarea agentului patogen prin examinare microscopică directă a materiilor fecale în câmp obscur. Confirmarea se face prin coprocultură cu metode de incubare microaerobice selective, care reduc creșterea altor microorganisme concurente. [1]

Tratament. Majoritatea cazurilor de enterocolită cu Campylobacter spp. sunt autolimitate.

Elementul de bază al terapiei îl constituie refacerea echilibrului hidroelectrolitic, cu administrarea de soluții pe cale orală, în formele clinice ușoare, și endovenoasă, în cele severe.

Terapia antibiotică este instituită în cazul formelor hemoragice sau dacă simptomatologia persistă mai mult de o săptămână. Antibioticele recomandate sunt: azitromicină 1 g (copii 20 mg/kg corp) × 1 zi sau 500 mg/zi × 3 zile sau eritromicină, ciprofloxacin, amoxicilină/acid clavulanic, tetraciclină, nitrofurantoină timp de 5-7 zile. [4,5]. Tratamentul antibiotic reduce durata simptomatologiei la mai puțin de jumătate dintre pacienți [1], cu o scădere modestă a acesteia (1, 3 zile). Antibioterapia este recomandată doar celor cu boală severă, cu factori de risc pentru forme grave (vârstnici, femei gravide etc.) sau celor cu imunitate compromisă. [1]. În ultimii ani se raportează un număr crescut de tulpini rezistente la fluorochinolone.

Profilaxie. Nu există un vaccin împotriva Campylobacter jejuni, dar separarea antigenelor de suprafață a condus la cercetarea a doi posibili candidați. [1]

Profilaxia se referă la măsurile sanitare și de igienă colectivă și personală, la prepararea termică adecvată a alimentelor de origine animală, pasteurizarea laptelui și clorinarea apei, proceduri care distrug Campylobacter spp.

BIBLIOGRAFIE

1. Allos B.M., Iovine N.M., Blaser M.J., Campylobacter jejuni. In Mandell, Douglas and Bennett's Priciples and Practice of Infectious Diseases, 8th ed. 2015;218:2485-93.
2. Hofreuter D., Tsai J., Watson R.O., et al, Unique features of highly pathogenic Campylobacter jejuni strain. Infect Immun 2006;74:4694-4707.
3. Aspinall G.O., Fujimoto S., McDonald A.G., et al, Lipopolysaccharides from Campylobacter jejuni associated with Guillain-Barré syndrome patients mimic human gangliosides in structure. Infect Immun 1994;62:2122-2125.
4. CMIT, Une diarrhée infectieuse. In E. Pilly, 27e ed. Alinéa plus Éd., 2020, p. 152-157.
5. Cupșa A., Boli infecțioase transmisibile. Edit. Medicală Universitară, 2007, p. 10.51-10.52

ENTEROCOLITA CU YERSINIA

Ion Ștefan

Genul *Yersinia* cuprinde 12 specii, dintre care doar trei prezintă interes medical pentru om: *Yersinia enterocolitica, Yersinia pseudotuberculosis, Yersinia pestis.*

Speciile de Yersinia sunt răspândite în mediul înconjurător, fiind întâlnite pe sol sau în ape contaminate. Bacteriile se dezvoltă la 4°C, deci și în alimente refrigerate.

Epidemiologie. Enterocolita cu Yersinia (enterocolitica sau pseudotuberculosis) este mai frecventă în Europa de Nord și America de Nord. Cazurile apar sporadic sau în mici focare epidemice, mai ales în sezonul rece.

Rezervorul natural de *Yersinia enterocolitica* este reprezentat de păsări și mamiferele sălbatice și domestice, dintre care porcul se situează pe primul loc ca sursă de infecție pentru om. *Yersinia pseudotuberculosis* are ca rezervor natural mamiferele sălbatice (rozătoare, iepuri, căprioare), eventual domestice (pisica) și păsările. [1,2]

Calea fecal-orală este cea mai importantă modalitate de transmitere, realizându-se prin ingestia de apă și alimente contaminate (carne de porc insuficient preparată termic, în principal). Transmiterea de la o persoană la alta, deși rară, este posibilă, la fel ca și transmiterea nozocomială, prin intermediul unor preparate de sânge contaminate. [2]. La om, nu este descris portaj cronic. [1]

Patogenie. Poarta de intrare este cea digestivă, în majoritatea cazurilor. Yersinia enterocolitica prezintă un grad înalt de aderență la celulele mucoasei intestinale, penetrează apoi mucoasa, având ca receptor specific o beta-1 integrină de la polul apical al celulelor M, care facilitează depășirea mucoasei, în final concentrându-se și multiplicându-se în nodulii limfatici mezenterici.

Yersinia enterocolitica este un agent patogen producător de proteine invazive (Ail, YadA, invazina), care cresc capacitatea de aderare a bacteriei la celulele M ale mucoasei intestinale. De asemenea, poate genera enterotoxine, mediate cromozomial, și prezintă antigene de suprafață, mediate plasmidic (Ag VW), care cresc rezistența la opsonizare.

Manifestări clinice. Yersinia enterocolitica și pseudotuberculosis pot genera tablouri clinice variate. În 2/3 din cazuri, după o incubație

de 4-7 zile, se manifestă ca o enterită acută febrilă la care se poate asocia o adenită mezenterică, situație care poate simula o apendicită acută. Evoluția este de obicei favorabilă. Se poate complica cu invaginație intestinală sau constituirea unei pseudotumori ileocecale. [2,3]. Alteori, îmbracă un aspect de ileită inflamatorie și colită ulcerativă, predominant dreaptă. [2]. Există și forme paucisimptomatice sau asimptomatice. Incubația este de 4-7 zile.

Tabloul clinic comun este caracterizat prin febră (38-39°C), diaree, care poate fi sanguinolentă în cazurile severe, durere abdominală colicativă în cadranul abdominal inferior drept, grețuri și vărsături. Simptomatologia persistă între 1 și 4 săptămâni. Cel mai frecvent, infecția este autolimitată. Formele severe de boală se pot complica cu rectoragii sau chiar cu perforația ileonului.

Infecția cu Yersinia poate să se asocieze cu poliartrită migratorie, artrite reactive sau eritem nodos. La copii, sindromul diareic acut este însoțit de vărsături. În infecția cu Yersinia pot să apară abcese hepatice sau splenice, ori colită inflamatorie. [4]

Factori de risc. Infecția se întâlnește predominant la copii și adolescenți, expresia clinică fiind influențată de bio-/serotip. La imunodeprimați (cirotici, pacienți cu insuficiență renală cronică etc.), la cei cu hemoglobinopatii, ori la nou-născuți pot să apară bacteriemii cu determinări septice la distanță (abcese profunde, artrite, endocardite, meningite etc.).

Aproximativ 1/3 dintre pacienți dezvoltă, la 2-20 de zile după apariția febrei, eritem nodos la nivelul trunchiului sau membrelor inferioare. Nu este cunoscut mecanismul fiziopatologic al eritemului nodos asociat infecției cu Yersinia enterocolitica. [1]. Alți 15% dintre pacienți vor prezenta o complicație tardivă a infecției cu Yersinia enterocolitica (la distanță de câteva zile până la o lună de la debutul febril), reprezentată de o poliartrită reactivă, cu localizare la nivelul genunchilor, gleznelor, degetelor sau coatelor. [1]. Au fost raportate cazuri clinice severe complicate cu tromboza arterelor mezenterice și necroză intestinală. [1]

Diagnostic. Diagnosticul pozitiv al infecțiilor cu Yersinia enterocolitica se realizează prin coprocultură (pozitivată tardiv, în decurs de 2 săptămâni de la debutul simptomelor). Testele serologice evidențiază anticopi aglutinanți de tip IgG și IgA. Testele sunt utile în primul rând în infecțiile cronice și artrita reactivă. Anticorpii persistă timp îndelungat (ani de zile). PCR pentru detecția Yersinia enterocolitica are sensibilitate superioară metodelor culturale. [1]

Tratament. Infecțiile cu Yersinia sunt obișnuit autolimitate, tratamentul de primă intenție al formelor ușoare și necomplicate fiind de refacere a echilibrului hidro-electrolitic și simptomatic.

Antibioterapia constă în administrarea de tetraciclină, cotrimoxazol, fluorochinolone în doze uzuale, timp de 7 zile, iar în formele severe, cefalosporine de generația a III-a și gentamicină. [2,5]

Profilaxie. Prevenția infecțiilor cu Yersinia se referă la măsuri de igienă privind manipularea, procesarea sau prepararea produselor alimentare și măsuri de prevenire a contaminării. Este recomandată evitarea consumului de alimente tratate incomplet termic, în special dacă au origine porcină.

BIBLIOGRAFIE

1. Mead P.S., Yersinia Species. In Mandell, Douglas and Bennett's Priciples and Practice of Infectious Diseases, 8th ed. 2015;231:2607-17.
2. Bouchaud O., Yersinioses. In E. Pilly, Maladies Infectieuses et Tropicales, 26e éd. 2018;61:330-1.
3 Scallan E., Hoekstra R.M., Angulo F.J., et al, Foodborne illness acquired in the United States – major pathogens. Emerg Infect Dis 2011;17:7-15.
4. Tauxe R.V., Vandepitte J., Wauters G., et al, Yersinia enterocolitica infections and pork: the missing link. Lancet 1987;1:1129-1132.
5. CMIT, Une diarrhée infectieuse. In E. Pilly, 27e ed. Alinéa plus Éd., 2020, p. 152-157.

HOLERA

Simin-Aysel Florescu

Prezentare generală (definiție). Holera este o boală infecțioasă acută, contagioasă, produsă de vibrionul holeric, manifestată clinic prin scaune diareice abundente, frecvente, cu aspect riziform, urmate de deshidratare severă.

Istoric. Cele mai vechi relatări despre holeră provin din Asia, cu 2 000 de ani în urmă. Deși numele actual – „holera" – derivă din cuvântul grecesc *„kole"*, care înseamnă bilă; denumiri ale bolii din alte zone geografice relevă răspândirea ei din cele mai vechi timpuri: *„visucica"* în sanscrită, *„ola-uta"* în Bengal, *„fol-lun"* în China. [1]

Descrierea holerei ca afecțiune distinctă a fost facută de Sydenham în 1817. Modalitatea de transmitere a bolii a fost descrisă de John Snow

în 1849, în timpul unei epidemii de holeră din Anglia. Interzicerea consumului de apă contaminată în una din zonele Londrei a dus la scăderea importantă a numărului de îmbolnăviri.

Vibrionul holeric a fost izolat pentru prima oară din scaunul pacienților cu holeră în anul 1854, de către Filippo Pacini, care l-a descris și denumit vibrion holeric. În 1883, Robert Koch descrie și el vibrionul holeric. [2]

Holera a evoluat epidemic în era modernă sub forma a șapte pandemii. Primele șase, din perioada 1817-1923, au fost cauzate de v. holeric O1, biotipul clasic, originar din India și extins în Europa și continentul american.

A șaptea pandemie de holeră a debutat în anul 1961 și a avut deosebiri importante față de primele șase. Agentul etiologic a fost vibrionul holeric O:1, biotipul El Tor, izolat pentru prima oară în Egipt și asociat până în 1961 doar cu unele cazuri sporadice. Emergența pandemiei nu a mai fost în India, ci în Indonezia, în insula Celebes. Este cea mai lungă ca durată din istorie, afectând mai multe țări și continente decât primele șase, ultimele izbucniri având loc în America Latină în 1991, cu un număr mare de cazuri, dar cu mortalitate scăzută.

Etiologie. Holera este produsă de vibrionul holeric serogrupurile O:1 și O:139, care face parte din genul *Vibrio*, familia *Vibrionaceae*. Este un bacil Gram negativ, curbat, cu o lungime de 1-3 μm și diametrul de 0,5-0,8 μm. Posedă un flagel terminal polar, cu o lungime de 4-5 ori mai mare decât corpul bacilului și care îi conferă mobilitate.

Structura antigenică a vibrionului holeric constă în antigenul somatic O și antigenul flagelar H. În funcție de antigenul somatic O sunt descrise 206 serogrupuri de vibrion holeric, dar patogene pentru om și cu potențial pandemic sunt numai serogrupul O:1 și serogrupul O:139. [2]

Serogrupul O:1 prezintă trei structuri subantigenice ale antigenului somatic O, și anume A, B și C. În funcție de modul în care se combină aceste structuri antigenice, se descriu trei serotipuri de vibrion holeric O:1 – Inaba (antigene A, C), Ogawa (antigene A și B) și Hikojima (antigene A, B, C).

În funcție de unele caractere biochimice și fenotipice, precum aglutinarea hematiilor de găină, prezența hemolizinei, sensibilitatea/rezistența la polimixină și la acțiunea fagului IV Mukerjee, serogrupul O:1 se diferențiază în două biotipuri: biotipul clasic *(vibrio cholerae cholerae)* și biotipul El Tor *(vibrio cholerae El Tor)*. [4]

Între cele două biotipuri există diferențe privind expresia clinică. Biotipul clasic, probabil implicat în primele șase pandemii de holeră, determină un număr egal de cazuri simptomatice și asimptomatice, pe

când biotipul El Tor determină mai multe cazuri asimptomatice, cu o rată de 20-100 de cazuri asimptomatice la 1 caz simptomatic.

Vibrionii holerici secretă o exotoxină, enterotoxina holerică, care determină diaree. Enterotoxina conține două subunități: A și B. Subunitatea A este formată din două componente, A1 și A2, iar subunitatea B din 5 lanțuri polipeptidice identice, dispuse sub forma unui inel în jurul subunității A.

Unele tulpini de vibrion holeric produc și un fragment de toxină, numit holera genoid, identic cu subunitatea A, lipsit de activitate toxică.

Alte toxine produse de vibrionii holerici sunt toxina Zot (zonula occludens toxin), care scade rezistența epiteliului intestinal prin afectarea joncțiunilor intercelulare, și enterotoxina holerică accesorie (ACE). Ambele au rol în gradul de virulență al tulpinilor O:1 de vibrion holeric. [4]

Vibrionii holerici non-O:1 nu au antigenul somatic specific de grup O:1 și nu aglutinează cu serul specific O:1. Din acest grup, cel mai important, în prezent, este vibrionul holeric O:139, care poate sintetiza o enterotoxină identică cu cea a serogrupului O:1 și produce diaree acută ușoară sau medie, rar severă. Vibrionul holeric O:139 a fost identificat pentru prima oară în anul 1992, în Bangladesh, și niciodată în afara Asiei; a generat mici izbucniri epidemice, iar recent numai cazuri sporadice. [4]. Serogrupul O:139 este clasificat în cel puțin nouă ribotipuri. Datorită asemănării genetice cu biotipul El Tor, s-a emis ipoteza că provine din acest biotip, combinat cu un serogrup non-O:1. [5]

Între tabloul clinic al bolii determinate de serogrupurile O:1 și O:139 nu există diferențe. Coexistența celor două serogrupuri poate determina apariția unor serogrupuri hibride (semnalate recent în Mozambic și Bangladesh) și posibila necesitate de sintetizare a unor vaccinuri polivalente.

Epidemiologie. Prima pandemie de holeră, desfășurată în perioada 1817-1823, a început odată cu deplasarea unor trupe militare din India în zona Golfului Persic. De aici, a cuprins rapid întreaga Asie și Africa de Nord.

A doua pandemie, 1829-1851, cu origine în India, s-a extins în întreaga Asie, dar și în Europa (inclusiv România), nordul Africii, America de Nord și de Sud. În timpul pandemiei se precizează pentru prima dată importanța rehidratării ca metodă terapeutică.

A treia pandemie, între 1852-1859, apare în Iran și se extinde în Asia de Sud-Vest și Est, Europa, Africa de Nord, continentul american.

A patra pandemie, 1863-1869, cuprinde toate continentele și se remarcă prin mortalitate foarte mare.

A cincea pandemie, 1881-1896, a fost la fel de extinsă și gravă ca și precedenta.

A șasea pandemie, 1899-1923, a debutat concomitent în India și Egipt, și a cuprins toate continentele, inclusiv țările din sud-estul Europei. În timpul războiului balcanic (1913), în România se aplică de către Cantacuzino, Bălteanu și Lupu, pentru prima oară în lume, vaccinarea antiholerică în cursul evoluției unei epidemii de holeră. Epidemia din această zonă a fot rapid stinsă.

A șaptea pandemie de holeră, începută în anul 1961, în insula Sulawesi (Celebes) din Indonezia, continuă și în zilele noastre. Conform OMS, în prezent se înregistrează la nivel mondial, anual, între 1, 3 și 4 milioane de cazuri, cu 21 000-143 000 de decese. În ultimii ani, morbiditatea cea mai mare prin holeră se înregistrează în Africa sub-sahariană (60% din cazuri), urmată de Asia de Sud-Est (29% din cazuri). Holera este încă o problemă de sănătate publică în o treime din țările lumii. [6]. Mortalitatea diferă, având valori mai mari în Africa, datorită malnutriției și asistenței medicale precare.

Determinarea originii izbucnirilor epidemice este extrem de utilă pentru prevenirea a noi episoade de transmitere. Un exemplu îl constituie epidemia de holeră din Haiti (2010-2013), în care prin studierea genomului tulpinilor de vibrion holeric s-a putut stabili sursa, un soldat nepalez din forțele de pace ONU. Epidemia a afectat sute de mii de haitieni și a determinat mii de decese. Studiul molecular al genomului tulpinilor de vibrion holeric izolate de-a lungul mai multor decade în Europa de Vest a arătat că tulpinile provenite din Asia au avut cel mai mare impact din punct de vedere al transmiterii și persistenței; rezultatul acestor studii sugerează necesitatea unui mai bun control privind limitarea importului de tulpini din Asia de Sud-Est, „leagănul holerei", pentru evitarea epidemiilor din alte zone ale lumii. [3]

În România, pandemia actuală de holeră a ajuns în anul 1977 și a evoluat în focare epidemice sucesive: 1977, 1981, 1984, 1987, 1990, 1991, constând din trei până la 745 de pacienți (anul 1987). Focarele epidemice au fost inițiate de persoane purtătoare sau cu forme ușoare de boală provenite din zone afectate de holeră (Turcia, Orientul Mijlociu). Focarele au apărut în perioada verii, iulie-septembrie, în zone de risc (Delta Dunării, litoralul Mării Negre), de unde holera a ajuns și în alte zone ale țării. [4]. Ultimul caz de holeră (de import) a fost înregistrat în anul 2009.

Caracteristica cea mai importantă a holerei din punct de vedere epidemiologic este capacitatea de a produce epidemii și pandemii, precum și de a rămâne endemică în zonele afectate. [Tabelul I]

TABELUL I Aspecte epidemiologice ale holerei (după Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed., p. 241)

Caracter epidemiologic	Tablou epidemic	Tablou endemic
Grupa de vârstă la risc	Toate vârstele	Copii 2-15 ani
Mod de transmitere	Introducere prin transmitere fecal-orală	Introducere prin căi multiple: apă, mâncare contaminate, transmitere fecal-orală
Rezervor	Nici unul	Acvatic
Forme asimptomatice	Mai rare	Mai frecvente
Status imun al populației	Fără imunitate pre-existentă	Imunitate preexistentă, crește odată cu vârsta
Transmitere secundară	Înaltă	Variabilă

Endemia de holeră este definită prin prezența cazurilor cu transmitere locală în ultimii 3 ani (fără cazuri de import). Epidemiile sau izbucnirile epidemice de holeră pot apărea atât în țările endemice, cât și în cele nonendemice. În cele endemice, izbucnirile epidemice pot fi sezoniere sau sporadice, în timp ce în țările nonendemice izbucnirea epidemică se definește prin apariția a minimum un caz cu transmitere locală. [5]

Rezervorul de vibrioni poate fi uman sau extrauman.

Rezervorul uman este reprezentat de bolnav sau purtător asimptomatic. Omul bolnav elimină vibrioni holerici prin scaun (sau lichid de vărsătură) de la sfârșitul perioadei de incubație și până la o săptămână în perioada de convalescență (10 milioane-1 miliard de germeni/ml scaun). Purtătorii asimptomatici elimină vibrioni holerici 3-4 zile (1 000-10 000 de germeni/g scaun). [4]. Există și posibilitatea ca purtătorii să elimine vibrioni luni și chiar ani de zile.

Rezervorul extrauman este acvatic, constituind rezervorul natural. Aici vibrionii holerici trăiesc atașați și în simbioză cu anumite tipuri de alge, crustacee sau copepode din zooplancton; în prezența unor condiții optime de temperatură, nutrienți și salinitate, se multiplică liber, fără includerea omului în acest ciclu de viață. În condiții climatice și de mediu nefavorabile, vibrionii trec într-o fază dormantă și nu mai pot fi cultivați; în acest stadiu, numai imunofluorescența cu utilizare de anticorpi monoclonali poate depista prezența vibrionilor (dormanți). [8]

Vibrionii holerici pot forma biofilme, cu supraviețuire îndelungată, și din care, în condiții propice, se pot reactiva, determinând epidemii. [9]

Vibrionul holeric ajunge din rezervorul acvatic la om prin ingestia de apă sau alimente contaminate; omul infectat contaminează, la rândul său, apa și alimentele, închizând ciclul de transmitere. Vibrionul holeric rezistă aproximativ 14 ore în mediul extern, în special în alimentele infectate după preparare. Este distrus prin prepararea termică a alimentelor și prin fierbere.

S-a descris și transmiterea prin insecte, dar cu frecvență și importanță mult mai mici în timpul epidemiilor.

Sezonalitatea este o altă caracteristică epidemiologică a holerei, predominând transmiterea în sezonul cald. Încălzirea globală reprezintă un stimulent al izbucnirilor epidemice de holeră, prin încălzirea apelor, înmulțirea fitoplanctonului, care stimulează, la rândul lui, zooplanctonul și proliferarea în consecință a vibrionului holeric. [10]

Transmiterea holerei este influențată și de factorii care țin de gazda umană; din această categorie fac parte grupa de sânge, infecția cu Helicobacter pylori și alăptarea.

Persoanele cu grupa de sânge 0 au un risc crescut de îmbolnăvire și forme severe de holeră, comparativ cu cei cu grupele de sânge A, B sau AB, fenomen explicat prin afinitatea crescută a toxinei holerice pentru receptorii gangliozidici la pacienții cu grupa de sânge 0.

Gastrita cronică cu Helicobacter pylori determină scăderea acidității gastrice și, în consecință, și a capacității de inactivare a vibrionilor holerici de către sucul gastric.

Alăptarea este protectoare pentru copii, deoarece laptele matern conține IgA anti-toxină holerică.

Patogenie. Doza infectantă este variabilă, cu limite cuprinse între 10^2-10^4, dacă transmiterea se face prin alimente contaminate, sau 10^3-10^6, dacă transmiterea se face prin apă contaminată.

Hipoaciditatea gastrică prin fenomene inflamatorii cronice (H. pylori), medicamentoasă sau prin consumul de carne, lapte sau orez (hipoaciditatea tranzitorie) crește riscul de infectare și determină scăderea pragului dozei infectante.

După depășirea barierei gastrice, vibrionii holerici se atașează de epiteliul vilozităților intestinale, unde se multiplică și produc enterotoxina holerică. Vibrionul holeric reușește să depășească rezistența microbiotei intestinului subțire la colonizare printr-un tip de sistem de secreție (sistemul VI), care mediază distrugerea speciilor comensale și facilitează fixarea și multiplicare vibrionului holeric în epiteliul vilozităților intestinale. [3]

Toxina holerică se fixează prin intermediul subunității B de gangliozidul GM1, receptor specific situat pe platoul striat al enterocitului.

După fixare, toxina se clivează și eliberează fragmentul A1, care pătrunde în celulă, activând adenilat ciclaza; consecutiv, se inițiază producerea continuă de cAMP (ciclic adenozin monofosfat), care se acumulează în cantitate mare intracelular. cAMP este principalul mediator al secreției intestinale de apă și electroliți prin stimularea secreției clorurilor la nivelul celulelor criptice și inhibarea absorbției clorurilor cuplate cu natriul la nivelul celulelor criptice și al celor cu microvili. În consecință, prezența unei cantități mari de cAMP determină atât secreția continuă

de apă, cât și inhibarea absorbției, un mecanism dublu de producere a diareii în holeră. [4]

Creșterea secreției hidro-electrolitice începe la aproximativ 30 de minute de la fixarea toxinei, atinge un maxim la 3-4 ore și se epuizează în decurs de 24 de ore.

Cantitatea secretată poate atinge, la adult, 10-20 l/24 de ore și conține 135 mEq de sodiu, 110 mEq de clor, 40 mEq de bicarbonat de sodiu și 15 mEq de potasiu pe litru. Funcția mucoasei colice nu este afectată, la acest nivel absorbția producându-se normal. Ea este depășită însă de cantitatea mare de apă și electroliți secretată în intestinul subțire, efectul find diareea. Din punct de vedere histologic, mucoasa intestinului subțire rămâne intactă. [4]

Vibrionul holeric poate căpăta rapid rezistență la antimicrobiene prin elementele integrative și conjugative SXT/R391, care facilitează achiziția de ADN străin de către vibrioni. [3]

Rezistența la antibiotice a vibrionului holeric se poate instala rapid, prin mecanismele pompelor de eflux, mutații cromozomiale, enzime care alterează antibioticele și transfer de gene de rezistență. Rezistența este în creștere, în special în zonele geografice cu abuz de antibiotice.

De exemplu, în nordul Vietnamului, 29% din tulpinile izolate sunt rezistente la tetraciclină, 1% la azitromicină și au o susceptibilitate scăzută la fluorochinolone. [11]. În ultimii ani s-au descris tulpini rezistente la cefalosporine de generația a III-a, dar și tulpini de vibrion holeric O1 producătoare de carbapenemaze NDM (New Delhi metalobetalactamaze). Apariția tulpinilor producătoare de betalactamaze implică un posibil transfer orizontal de gene de rezistență de la Enterobacteriaceae. [3]

Clinică. Infecția cu vibrionul holeric poate fi asimptomatică sau cu manifestări clinice, ușoare, moderate sau severe.

Incubația este scurtă, de la câteva ore la 5 zile.

Debutul este brusc, cu jenă epigastrică, vărsături și diaree. Febra este absentă. La scurt timp scaunele devin caracteristice, având un aspect opalin, cu flocoane de mucus (scaune riziforme), miros fad, eliminate fără colici abdominale. Scaunele au volum mare, se succed la intervale scurte, uneori continuu, putând ajunge la 1 litru pe oră în formele severe de boală. Diareea este însoțită de astenie importantă și crampe musculare, foarte dureroase, urmarea pierderilor importante de electroliți. Crampele musculare apar precoce, inițial la nivelul membrelor, apoi la mușchii toracelui și abdomenului, și reprezintă un semn clinic caracteristic pentru holeră.

Deshidratarea se accentuează progresiv, până la o deshidratare de gradul III, în formele severe de boală. Gradul de deshidratare se poate aprecia pe baza datelor clinice. [Tabelul II]

TABELUL II

Semne și simptome	Grad de deshidratare		
	I (Ușoară)	II (Medie)	III (Severă)
Sete	Moderată	Intensă	Foarte intensă
Turgor cutanat	Ușor diminuat	Mult diminuat	Foarte diminuat
Puls	Accelerat moderat	Rapid, mai slab bătut	Foarte rapid, filiform
Tensiune arterială	Nemodificată	Hipotensiune ortostatică	Hipotensiune marcată
Diureză	Nemodificată	Oligurie	Oligoanurie/anurie
Conștiență	Păstrată	Păstrată	Obnubilare, comă

Forme clinice. În afara formei clasice, descrisă anterior, există numeroase alte forme clinice de holeră.

Formele atipice. Sunt frecvente. Aspectul clinic este foarte asemănător cu o diaree acută obișnuită, cu scaune fecaloide și evoluție spontan favorabilă.

Formele ușoare. Sunt frecvente, se manifestă cu vărsături, scaune riziforme, în număr redus și pe o perioadă limitată de timp, fără semne de deshidratare sau cu deshidratare ușoară. Evoluția este rapid favorabilă.

Formele hipertoxice. Prezintă semne clinice de o severitate marcată și deces în 24 de ore.

Holera sicca. Decesul pacientului se produce înainte de apariția primului scaun diareic. Are loc o eliminare rapidă și importantă de lichide în intestine, urmată de colaps vascular. Lichidul intestinal nu se exteriorizează datorită atoniei intestinale.

Holera la copii. Poate fi însoțită de febră, iar tulburările de conștiență sunt mai frecvente. Pot apărea și convulsii. Mortalitatea este mai mare la copiii sub 5 ani.

Holera la gravide. Poate determina moarte fetală sau avort, datorită deshidratării.

Complicații. Complicațiile holerei sunt o consecință a deshidratării, urmare a pierderii de apă și electroliți.

Insuficiența renală acută apare mai des la vârstnici și la pacienții cu afectare renală preexistentă.

Aritmiile cardiace apar de obicei la vârstnici și la pacienții cu cardiopatii preexistente.

Insuficiența cardiacă poate apărea prin rehidratare masivă sau prea rapidă, în special la vârstnici sau la copii. [4]

Prognostic. În lipsa tratamentului, evoluția este nefavorabilă în peste 50-60% din cazurile severe, rata mortalității putând atinge 80% la copiii sub 5 ani.

Diagnostic:

Diagnostic epidemiologic. Se formulează pe baza datelor epidemiologice (călătorie în zona endemică, proveniența din focar de holeră). Este importantă anamneza epidemiologică amănunțită.

Diagnostic clinic. Se bazează pe unele aspecte clinice caracteristice holerei: deshidratare severă și rapidă, scaune riziforme, crampe musculare, absența febrei și a colicilor abdominale.

Diagnostic etiologic. Suspiciunea de holeră se pune pe baza datelor epidemiologice și clinice, iar diagnosticul de certitudine este conferit de izolarea vibrionului holeric în scaun sau în lichidul de vărsătură. Este importantă atenționarea laboratorului pentru a utiliza medii specifice pentru vibrionul holeric.

Recoltarea probelor de scaun se face înainte de inițierea tratamentului antibiotic. Dacă durata transportului către laborator depășește 2 ore, proba va fi recoltată pe mediu de transport Cary-Blair.

În laborator, proba este însămânțată inițial pe mediu de îmbogățire (apă peptonată și ulterior trecută pe medii speciale). Standardul de aur pentru diagnosticul bacteriologic îl reprezintă coprocultura pe mediu agar-tiosulfat-citrat-bilă sau gelatină-taurocolat. Coloniile suspecte, prezente pe mediile speciale după 12 ore, se identifică prin aglutinare pe lamă cu seruri specifice antiholerice bivalente (Inaba și Ogawa) grup O:1. Pentru identificare se pot folosi și metode complementare (testul oxidazei, testul de producere a hidrogenului sulfurat, fermentarea zaharurilor etc.).

O altă metodă de diagnostic de laborator este microscopia cu câmp întunecat din scaunul proaspăt, pe care se vizualizează germenii cu mobilitatea caracteristică. [3]

Testele rapide pot fi utile, dar au specificitate scăzută. Au fost dezvoltate teste imunocromatografice noi, cu specificitate mai bună.

Diagnostic diferențial. În zonele endemice, diagnosticul diferențial se face cu diareea acută de altă etiologie. În țările nonendemice, diagnosticul diferențial se face cu diareea călătorului, enterocolita cu vibrioni non-O:1, toxiinfecțiile alimentare, în prezența unor date epidemiologice specifice.

Tratament. Tratamentul esențial este cel patogenic, reechilibrare hidro-electrolitică și acido-bazică. Inițierea adecvată și corectă a terapiei de rehidratare determină scăderea dramatică a mortalității la mai puțin de 1%. [12]. Rehidratarea trebuie începută din momentul și de la locul depistării bolnavului, continuată pe toată durata transportului și în spital.

Pacienții cu deshidratare ușoară și moderată pot fi rehidratați cu soluții orale, iar cei cu deshidratare severă vor primi rehidratare intravenoasă cu soluții izotone, cum este soluția Ringer lactat.

Modalitatea și cantitățile folosite pentru rehidratare sunt consemnate în tabelul III.

TABELUL III

	Grad de deshidratare		
	I (Ușoară) *5% = 50 ml/kg corp*	**II (Medie)** *8% = 80 ml/kg corp*	**III (Severă)** *10% = 100 ml/kg corp*
Soluția folosită	Soluție de rehidratare orală	Soluție de rehidratare orală	Ringer lactat
Calea de administrare	Orală	Orală	i.v.
Cantitatea administrată	50 ml/kg corp	80 ml/kg corp	100 ml/kg corp
Durata de timp în care se administrează	4 ore	4 ore	2 ore la adult, 4 ore la copii și vârstnici
Ritmul administrării	Primele 2 ore: 60% din cantitate. Următoarele 2 ore: 40% din cantitate	Primele 2 ore: 60% din cantitate. Următoarele 2 ore: 40% din cantitate	Primele 15-30 de minute: 40% din cantitate. Următoarele 90 de minute: 60% din cantitate

(După Ceauşu E., Curs de boli tropicale. Edit. Universitară Carol Davila, 2001, p. 66, modificat).

Eficiența rehidratării se monitorizează prin îmbunătățirea stării generale, dispariția crampelor musculare, revenirea la normal a TA și a pulsului, normalizarea turgorului cutanat, reluarea diurezei. Parametrul cel mai fidel este pulsul (ritm și amplitudine). TA se poate normaliza și după administrarea a jumătate din necesar.

Menținerea hidratării se va monitoriza prin măsurarea pierderii de lichide (scaun, vărsături, urină) produse în perioada de 4, respectiv 2 ore, în care s-a efectuat rehidratarea. Aceste pierderi, exprimate în ml, se vor înmulți cu 1,5, obținându-se cantitatea de lichide care se va administra în intervalul următor de 4 sau 2 ore.

Tratament etiologic. Deși evoluția pacienților cu forme ușoare sau moderate de holeră este rapid favorabilă fără tratament etiologic, antibioticele scurtează evoluția clinică și durata eliminării bacteriene.

Mortalitatea ridicată semnalată în ultimele epidemii a impus recomandarea de utilizare a antibioticelor la toți pacienții cu holeră.

Antibioterapia trebuie să ia în considerare rezistența locală a v. cholerae la antibiotice. În prezent, cele mai utilizate antibiotice sunt azitromicina și ciprofloxacin. Azitromicina se administrează 1 g doză unică la adult, 20 mg/kg corp doză unică la copil. Ciprofloxacin se administrează 1 g doză unică la adult și 10 mg/kg corp, de două ori pe zi, 3 zile, la copii. În zonele cu sensibilitate la tetraciclină, se poate utiliza tetraciclină 2 g/zi, 3 zile, sau doxiciclină în doză unică de 300 mg la adulți. [13,14]

Prevenție. Bolnavii cu holeră sau suspiciune de holeră se internează în spital. Cazurile se comunică individual direcțiilor de sănătate publică teritoriale. Prevenirea transmiterii se face prin măsuri de igienă personală și colectivă riguroase.

În prezent sunt în uz vaccinuri orale, atât atenuate, cât și inactivate. Vaccinurile atenuate (CVD 103-HgR), deși nu și-au demonstrat eficiența în zonele endemice, s-au dovedit utile pentru protecția călătorilor. O versiune recentă, Vaxchora, este înregistrată în SUA pentru călători cu vârste cuprinse între 18-64 de ani.

Vaccinurile orale inactivate sunt acceptate și utilizate internațional. În prezent sunt în uz trei vaccinuri preparate pe baza subunității toxinice B: Dukoral (Valneva, Suedia), Shanchol (Shantha Biotechnics, India) și Euvichol (Eubiologics, Coreea). Toate se administrează în regim de două sau trei doze.

Un alt vaccin inactivat preparat din germen întreg (Orcivax, VaBiotech, Vietnam) este înregistrat doar în Vietnam [13].

OMS recomandă utilizarea vaccinurilor orale doar în situații de urgență, în epidemii, în asociere cu strategiile de prevenire și control al transmiterii.

BIBLIOGRAFIE

1. Ciufecu C., Prisăcari V., Vibrionul holeric – Holera. Chișinău, 1995, p. 3.
2. Seas C., Gotuzzo E., Vibrio cholera, Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed., p. 214.
3. Weil A.A., Ryan E.T., Cholera: recent updates. Curr Opin Infect Dis 2018 Oct;31(5):455-461. doi: 10.1097/QCO.0000000000000474.
4. Ceauşu E., Curs de boli tropicale (virale şi bacteriene). Edit. Universitară Carol Davila, 2001, p. 55-56.
5. WHO-https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cholera.
6. Ali M., Nelson A.R., Lopez A.L., Sack D.A., Updated Global Burden of Cholera in Endemic Countries. PLoS Negl Trop Dis. | DOI: 10.1371/journal.pntd.0003832 June 4, 2015.
7. Colwell R.R., Huq A., Vibrios în the environment: Viable but nonculturable Vibrio cholerae. In Wachsmuth I.K., Blake P.A., Olsvik O. (eds.), Vibrio cholerae and Cholera: Molecular to Global Perspectives. ASM Press Washington DC, 1994, p. 117-134.
8. Huq A., Colwell R.R., Rahman R., et al, Detection of Vibrio cholerae O1 in the aquatic environment by fluorescent-monoclonal antibody and culture methods. Appl Environ Microbiol 1990 Aug;56(8):2370-2373.
9. Faruque S.M., Biswas K., Udden S.M., et al, Transmissibility of cholera: in vivo formed biofilms and their realtionship to infectivity and persistence in the environment. Proc Natl Acad Sci USA 2006 Apr 18;103(16):6350-6355.
10. Lipp E.K., Huq A., Colwell R.R., Effects of global climate on infectious disease: The cholera model. Clin Microbiol Rev 2002 Oct;15(4):757-770.
11. Tran H.D., Alam M., Trung N.V., et al, Multidrug resistant Vibrio cholerae O1 variant El Tor isolated in northern Vietnam between 2007 and 2010. J Med Microbiol 2012;61(Pt 3):431-437.
12. Ryan E.T., Dhar U., Khan W.A., et al, Mortality, morbidity, and microbiology of endemic cholera among hospitalized patients în Dhaka, Bangladesh. Am J Trop Med Hyg 2000;63(1-2):12-20.

13. Clemens J.D., Nair G.B., Ahmed T., Qadri F., Holmgren J., Cholera. Lancet 2017 Sep 23;390(10101):1539-1549. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30559-7. Epub 2017 Mar 13.
14. CMIT, Une diarrhée infectieuse. In E. Pilly, 27e ed. Alinéa plus Éd., 2020, p. 152-157.

GASTROENTERITE VIRALE

Dragoș Ștefan Lazăr, Emanoil Ceaușu

Virusurile sunt responsabile de un număr semnificativ de cazuri, afectând pacienți de toate vârstele. [1]

Gastroenteritele virale se manifestă în general prin greață, vărsături, diaree, anorexie, scădere în greutate și deshidratare. Cazurile sunt sporadice sau sub formă de focare epidemice, apărute în special în comunități de copii sau vârstnici (creșe, grădinițe, centre de zi, centre de îngrijire medicală). Indiferent de etiologie, tratamentul este în general simptomatic și patogenic, cu accent pe starea de hidratare a pacientului, neexistând tratamente etiologice eficiente în prezent. [2]

BIBLIOGRAFIE

1. Shane A.L., Mody R.K., et al, Infectious Diseases. Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea. Clin Infect Dis 2017 Nov;29;65(12):1963-1973.
2. Stuempfig N.D., Seroy J., Viral Gastroenteritis. Updated Jun 17 2019. In StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), Jan. 2019. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK518995.

GASTROENTERITA CU ROTAVIRUS

Rotavirusurile reprezintă o cauză majoră de gastroenterită acută la sugari și copiii mici, sub vârsta de 5 ani.

Istoric. Odată cu progresele făcute în microscopia electronică, în 1973, Bishop a descris existența unor particule în formă de „roată" la specimenele de intestin de la sugarii cu gastroenterită severă din Australia. [1]. În același an, în Marea Britanie, Flewett și colaboratorii au propus numele „Rotavirus", bazat pe aspectul asemănător cu o roată al acestor virusuri. [2]

Etiologie. Rotavirusurile sunt virusuri nonanvelopate, cu ARN dublu catenar. Fac parte din familia *Reoviridae* (respiratory enteritic orphan virus). Genomul viral cuprinde 11 segmente de ARN dublu catenar, fiecare codificând 6 proteine virale structurale (VP1-4, VP6, VP7) și 5-6 proteine nestructurale (NS 1-5/6). [3]. Rotavirusurile sunt clasificate în serogrupuri (caracterizare antigenică) și genotipuri (caracterizare genetică). Au fost identificate 8 serogrupuri (notate de la A la H). Serogrupul A este responsabil de peste 90% din cazurile de îmbolnăvire la copiii din întreaga lume. [4]. În China și Asia de Est au fost raportate cazuri de infecții la adulți cu serogrupul B. Prezența serogrupului C a fost raportată în mici focare de infecție peste tot în lume. [4]. Caracterizarea genetică a rotavirusurilor folosește specificul a două proteine externe ale capsidei, VP4 (tip P) și VP7 (tip G), rezultând de aici o clasificare binară. [5]. Până în prezent, prin biologie moleculară au fost identificate 32 de genotipuri G și 47 de genotipuri P. [6]. Această diversitate se explică prin segmentarea genomului viral, care duce prin resortare la diferite combinații de proteine G și P. În Europa, sunt întâlnite majoritar cinci genotipuri în cadrul serogrupului A: G1P [8], G2P [4], G3P [8], G4P [8] și G9P [8], care prezintă variații în funcție de sezonalitate și regiune. În ultimii ani au fost raportate în întreaga lume tulpini emergente (ex., G12P) [8], inclusiv în arii geografice unde vaccinarea se practică sistematic, ridicând suspiciunea ca, în viitor, virusul să găsească unele căi de „scăpare" de sub eficiența vaccinală. [7]

Epidemiologie. Infecția cu Rotavirus grup A este cea mai frecventă cauză de gastroenterită acută și reprezintă o problemă de sănătate publică importantă în toate țările lumii. La nivel mondial se estimează că apar aproximativ 125-258 milioane de îmbolnăviri în fiecare an. [8,9]. Conform Organizației Mondiale a Sănătății (2013), virusul provoacă anual un număr de 125 000 de decese la copiii cu vârstă mai mică de 5 ani. [10]. Acest număr este mult mai mic decât estimările făcute înainte de introducerea vaccinării în anul 2006 (500 000 de decese/an). [11]

Se consideră că aproape toți copiii sunt infectați cel puțin o dată cu Rotavirus până la vârsta de 5 ani. [10]. Majoritatea îmbolnăvirilor apar la copiii cu vârste cuprinse între 4 luni și 3 ani. Sub vârsta de 3 luni infecția este mai rară și, în general, asimptomatică. La sugari, necesitatea spitalizării apare mai frecvent la cei cu greutate mică la naștere și la cei alimentați artificial. [12]. În țările cu nivel de sanitație scăzut, 80% din infecții apar sub vârsta de 1 an, în timp ce în țările dezvoltate mediana vârstei de apariție a bolii crește spre 2-5 ani. [10]. Datorită protecției naturale oferite de trecerea prin boală, peste vârsta de 5 ani infecțiile simptomatice apar mai rar, dar pot fi semnificative din punct de vedere epide-

miologic. Infecția nozocomială apare frecvent la copiii spitalizați pentru alte patologii, dar majoritatea lor se infectează prin contact intrafamilial.

Infecția cu Rotavirus apare mai frecvent în lunile de iarnă și primăvară, în climatul temperat. În regiunile calde ale globului, nu există o sezonalitate clară, boala apărând pe tot parcursul anului.

Transmiterea Rotavirusului se face pe cale fecal-orală. Un număr de 10-100 de particule virale sunt suficiente pentru a produce boala la persoanele susceptibile, în timp ce prin scaunul persoanelor infectate se elimină 10^8-10^{10} particule virale/mm^3 de scaun. [5]. Excreția virusului este posibilă timp de1-3 săptămâni de la debutul simptomatologiei în cazul pacienților imunocompetenți. La persoanele cu deficite imune, excreția virusului poate să se prelungească perioade lungi de timp. [13]. Frecvența crescută a îmbolnăvirilor în perioadele reci sugerează posibilitatea transmiterii virusului prin aerosoli. Izolarea particulelor de Rotavirus din tractul respirator și prezența simptomelor respiratorii ce pot însoți sindromul diareic susțin teoria transmiterii respiratorii a virusului. Deși această cale de transmitere a fost demonstrată pe modele animale, nu este clar dacă acești aerosoli provin din tractul respirator sau apar în timpul actului de vărsătură. [14]. Studiile de biologie moleculară au constatat prezența acelorași tulpini virale la om și la animale. Unele genotipuri virale porcine au fost întâlnite și la alte specii de animale (cămile, vaci), dar și la om. Deși până în prezent nu a fost documentată transmiterea virusului de la animale la om, se prezumă că porcii ar putea reprezenta un rezervor zoonotic important pentru transmiterea unor genotipuri emergente la om, direct sau indirect (apă, alimente contaminate). [15]

Rotavirusul persistă o perioadă lungă de timp pe suprafețe, mai ales pe cele neporoase, cum ar fi metalul și plasticul, mânerele ușilor, capacele toaletelor și chiuvetele nedezinfectate, putând interveni în propagarea bolii. Virusul rezistă în mediul extern la temperaturi scăzute (la 4°C până la 60 de zile) și la unii dezinfectanți. [16,17]. Transmiterea prin intermediul alimentelor este posibilă prin spălarea acestora cu apă contaminată sau prin manipulare. O cale importantă de transmitere o reprezintă mâinile murdare, particulele virale supraviețuind în proporție de 43% la nivelul degetelor timp de 60 de minute [18], motiv pentru care adulții pot deveni „vectori" importanți în colectivitățile de copii sau în cazul infecțiilor intraspitalicești.

Patogenie. Rotavirusul infectează și se replică în enterocitele mature, situate în centrul și vârful vilozităților intestinale, și în celulele enteroendocrine din intestinul subțire. Atașarea virusului la celulele gazdă este mediată de proteina VP4 situată în regiunea externă a capsidei și liganzi de pe suprafața celulei gazdă, cum sunt sialoglicanii și antigene ale

grupului histosanguin (HBGA). [19]. Virusul este captat intracelular prin formarea unor endozomi, la nivelul cărora își pierde dublul strat capsidic datorită nivelurilor scăzute de calciu, iar la nivelul citoplasmei au loc procese complexe de replicare virală. După maturarea virală, se eliberează din celulă prin liză sau prin transport vacuolar. [20]. Acest proces are drept consecință scurtarea și atrofierea vilozităților, pierderea microvililor, apariția de infiltrate cu mononucleare, modificări la nivelul reticulului endoplasmatic și al mitocondriilor la nivelul enterocitelor. Distrugerea enterocitelor nu este foarte extinsă, iar sindromul diareic apare înaintea modificărilor histopatologice vilozitare. [21]

Fiziopatologic, se constată scăderea absorbției intestinale pentru apă și electroliți și apariția diareii apoase. Nu toate enterocitele sunt infectate de Rotavirus. Cele intacte își cresc funcția de absorbție, ceea ce explică eficiența rehidratării orale, chiar și în cazurile de diaree severă la copii. Un rol important în procesele fiziopatologice îl joacă o proteină nonstructurală virală (NSP4), care activează canalele de clor calciu-dependente, având un rol important în eliberarea masivă de clor în lumenul intestinal, care atrage după el cantități mari de sodiu și apă. [22]. În infecția cu Rotavirus, creșterea mediată de NSP4 a nivelului de calciu intracelular induce secreția de serotonină din celulele entero-endocrine, ceea ce duce la activarea nervilor enterici și creșterea motilității intestinale iar, prin intermediul nervului vag, la apariția greșturilor și a vărsăturilor. [23]. Un alt mecanism care favorizează apariția vărsăturilor îl reprezintă golirea gastrică întârziată, ce poate apărea atât prin creșterea secreției de hormoni gastrointestinali (secretina, gastrina, glucagonul și colecistokinina), cât și prin activarea nervoasă vagală. [24]. Apariția febrei este explicată prin creșterea nivelurilor sanguine de IL-6 și TNF-α, consecința inflamației și injuriei locale. [25]

Manifestări clinice. Incubația este de 1-3 zile. Primele manifestări ale bolii constau în febră și vărsături care durează aproximativ 1-3 zile, urmate de scaune diareice frecvente (obișnuit între 8-20 pe zi). Diareea este în general apoasă, rar apărând mucus sau sânge. Vărsăturile precedă scaunele apoase și dispar în 2-3 zile, în timp ce sindromul diareic poate persista timp de 5-8 zile. În această perioadă copiii prezintă inapetență semnificativă, indispoziție, dureri abdominale. Boala se poate complica relativ rapid cu deshidratare izotonă, acidoză metabolică și malabsorbție pentru carbohidrați și grăsimi, ceea ce explică numărul relativ mare de decese în țările cu un nivel deficitar de sanitație. La examenul clinic se constată zgomote intestinale accentuate, uneori distensie abdominală cu timpanism, iar în cazurile cu deshidratare severă, tegumente și mucoase uscate, pliu cutanat lenes, ochi

„înfundați în orbite", deprimarea fontanelei anterioare la sugari, tahicardie, necorelată cu febră, hipotensiune, alterarea senzoriului, pierdere în greutate. [26]

La sugarii mici, cu vârste sub 3 luni, infecția cu Rotavirus este de obicei asimptomatică sau cu o simptomatologie redusă, datorită protecției conferite de anticorpii materni, alăptării, dar și unor particularități ale intestinului la această vârstă. [27]. La alte vârste, infecțiile pot fi asimptomatice datorită imunității oferite de infecții anterioare sau unor particularități ale gazdei (răspuns imun înnăscut, structura microbiotei intestinale, starea de nutriție). Primoinfecția conferă un grad de imunitate parțială. La reîntâlnirea cu virusul poate apărea un nou episod de boală, dar cu o simptomatologie redusă. La adulți, infecția este de obicei asimptomatică. La copii, infecțiile sunt asimptomatice sau cu simptomatologie redusă. Copiii cu imunodeficiențe severe (congenitale sau dobândite) pot prezenta forme mai severe și mai prelungite de boală și frecvent complicații extraintestinale.

În prezent, există dovezi care sugerează că infecția cu Rotavirus trebuie privită ca o boală sistemică, virusul depășind intestinul, uneori chiar în absența sindromului diareic. [28]. Antigenemia apare foarte frecvent în timpul bolii diareice și se asociază cu viremia, manifestările extraintestinale raportate în acest context sugerând posibilitatea replicării virale și în alte organe. Au fost raportate cazuri cu afectări neurologice (convulsii, meningite, encefalite) în timpul gastroenteritei acute cu Rotavirus. [29,30,31]. Posibila implicare neurologică în cadrul infecției a fost întărită de constatarea că riscul de convulsii la copiii vaccinați complet a fost cu 18-21% mai mic decât la cei nevaccinați. [32]. În infecția acută au fost raportate cazuri rare de atrezie biliară (Rotavirus grup C) [33], miozită, miocardită, hepatită, pancreatită, artrită. [28]. Infecția cu Rotavirus a fost considerată în ultimii ani ca posibil trigger al unor boli autoimune la persoanele susceptibile. [29]. Astfel, boala celiacă a fost asociată cu antecedentele de infecție cu Rotavirus, un studiu arătând un risc relativ de 3,76 la cei care au avut două sau mai multe infecții. [34]. Un studiu realizat în Italia a demonstrat că la copiii născuți vara există un risc mai mare de a dezvolta boala celiacă, decât la cei născuți în alte sezoane, autorii explicând această coincidență prin momentul introducerii în alimentație a glutenului odată cu vârful de sezonalitate al infecției cu Rotavirus. [35]. Infecția cu Rotavirus a fost asociată în unele modele experimentale cu diabetul zaharat de tip I [36] sau cu miastenia gravis [37], deși legătura clinică este deocamdată controversată.

Diagnostic. Clinic, boala nu poate fi distinsă de alte infecții virale (Norovirus, Astrovirus, Adenovirus) sau chiar bacteriene (Escherichia

coli sau Salmonella spp.). Vârsta pacienților, sezonalitatea (în zonele temperate), severitatea manifestărilor clinice pot ridica suspiciunea de boală.

Diagnosticul de laborator se face în mod uzual determinând prezența antigenelor virale în materiile fecale prin teste imunologice: latex-aglutinare, imunocromatografic sau ELISA. Prin aceste metode, antigenul poate fi evidențiat în scaun până la 7 zile de la debutul bolii. Prin metode moleculare (Rt-PCR), mult mai sensibile, se pot diagnostica mai ușor infecțiile asimptomatice, se poate efectua genotiparea virală, iar virusul poate fi identificat în scaun pentru perioade mai lungi (până la 57 de zile). [38,39]. Evidențierea virusului prin microscopie electronică (aspect de „roată") sau culturi reprezintă metode puțin utilizate în practica curentă. Uneori se întâlnesc creșteri tranzitorii ale transaminazelor serice. [40]. În cazurile care necesită spitalizare, este importantă evaluarea dezechilibrelor hidro-electrolitice și acido-bazice (ionogramă, creatinină serică, pH sanguin, rezervă alcalină etc.), corelate cu monitorizarea clinică.

Tratament. Nu există un tratament etiologic. Tratamentul este patogenic, de restabilire a homeostaziei. Medicul trebuie să evalueze gradul de deshidratare al pacientului, să evalueze riscurile evolutive, luând decizia internării în cazurile cu severitate importantă, pentru a preveni posibilele complicații. Managementul pacientului cuprinde rehidratarea corespunzătoare prin soluții de rehidratare orală (SRO) sau intravenoasă, dietă, antiemetice, antisecretorii.

Rehidratarea orală poate fi utilizată atât în cazurile medii și ușoare, cât și în cazurile severe, urmând hidratării intravenoase a pacienților. Utilizarea SRO, aprobată și încurajată de OMS încă din anii 1970, s-a dovedit a fi utilă în prevenirea a 93% din decesele provocate de bolile diareice acute la copiii sub 5 ani. [41]. Conform recomandărilor OMS/UNICEF din 2005, aceste soluții de rehidratare trebuie să cuprindă NaCl, KCl, glucoză și citrat trisodic, având o osmolaritate de 245 mOsm/l, ușor mai scăzută decât osmolaritatea sanguină (275-295 mOsm/l). [42]. Administrarea timp de 10-14 zile de preparate cu zinc (în special în cazul copiilor cu malnutriție), în doze de 20 mg/zi, la copiii peste 6 luni, și 10 mg/zi, la cei sub 6 luni, reduce durata și severitatea episoadelor diareice și se pare că oferă o protecție pentru episoade diareice ulterioare în următoarele 2-3 luni. [43]. Administrarea soluțiilor de rehidratare trebuie făcută în funcție de toleranța digestivă, administrându-se volume mici, frecvent, pentru a minimiza distensia gastrică și vărsăturile reflexe (ideal câte 5 ml la fiecare minut). Pe măsură ce vărsăturile se răresc, pot fi utilizate cantități mai mari de lichide. Rehidratarea orală trebuie efectuată energic în primele 4-6 ore, ulterior ea fiind adaptată la pierderile ulterioare apărute prin scaune sau vărsături. [44]

În situațiile cu deshidratare sau acidoză severă, alterarea senzoriului, colaps sau în cazul copiilor cu deshidratare moderată la care nu se pot administra SRO (vărsături frecvente, eșecul rehidratării orale, distensie abdominală sau ileus), se administrează soluții intravenoase în condiții de spitalizare. Cele mai utilizate în acest caz sunt soluțiile Ringer, Ringer lactat sau serul fiziologic. În caz de hipotensiune sau șoc se recomandă administrarea în bolus, 20 ml/kg corp (în 10-15 minute), urmate de administrarea de 20 ml/kg corp pe oră, timp de 2-4 ore. [45]. Dacă este necesară continuarea rehidratării i.v., se recomandă utilizarea de glucoză 5%. În funcție de toleranța digestivă se va reintroduce cât mai rapid rehidratarea orală.

Utilizarea preparatelor antiemetice (metoclopramid) trebuie făcută cu mare precauție, datorită riscului de apariție a sindromului extrapiramidal; alte preparate antiemetice (ondasetron, granisetron) reduc durata vărsăturilor și necesitatea rehidratării. [46]. Ca și în cazul altor boli diareice infecțioase, utilizarea de preparate antipropulsive (loperamid) este descurajată. Totuși, preparate antidiareice (racecadotril, diosmectită) pot fi utilizate în gastroenterita cu Rotavirus, fiind dovedite a reduce numărul de scaune și chiar durata episodului diareic. [47,48]. Probioticele utilizate frecvent pentru tratamentul bolii diareice acute, cum ar fi bacterii din speciile *Lactobacillus (L. rhamnosus, L. plantarum), Bifidobacterium, Enterococcus faecium* și drojdii, precum *Saccharomyces boulardii,* au un efect inconstant asupra episodului diareic și, de aceea, nu sunt incluse în ghidurile de tratament al acestei afecțiuni. [49]. Nu există un tratament etiologic al gastroenteritei cu Rotavirus. Utilizarea nitazoxanidei, un preparat antiparazitar, poate avea efecte antivirale. [50]

Dieta este foarte importantă. Alăptarea nu trebuie întreruptă decât la sugarii cu vărsături frecvente și trebuie reluată în cel mai scurt timp posibil. Utilizarea formulelor delactozate de lapte aduce în multe cazuri beneficii, datorită unei intoleranțe tranzitorii la lactoză, întâlnită în aceste cazuri. [51]. În perioada acută a bolii trebuie evitate produsele zaharoase, o mare parte din lactate, alimentele iritante gastric sau greu de digerat.

Profilaxie. Introducerea vaccinării în anul 2006 a dus la scăderea drastică a cazurilor grave care necesită spitalizare, cu procente de până la 80-90%. [52]. În prezent, sunt utilizate pe plan mondial două vaccinuri (Rotarix®și RotaTeq®). Rotarix® este un vaccin monovalent, cu virus viu atenuat, care se administrează oral în două doze, la 2 și la 4 luni. [53]. RotaTeq® este un vaccin pentavalent, cu virus viu atenuat, care se administrează oral, în trei doze, la 2, 4 și 6 luni. [54]. Ambele vaccinuri sunt considerate sigure, riscul de invaginație intestinală fiind de 1-2 cazuri la 100 000 de copii vaccinați. [50]. Nu se cunosc cauzele apariției acestui fenomen, dar se pare că poate fi legat de administrarea vaccinu-

lui la copiii cu infecții respiratorii concomitente, tusea favorizând apariția invaginației intestinale. [55,56]. În unele țări cu venituri scăzute, eficacitatea vaccinării este de 50-60%, probabil din cauza unor particularități genetice sau a enteropatiei de mediu (tropicale) răspândite în zonele calde. [49]. Alți factori care pot diminua efectul vaccinului sunt prezența de IgA specifici în laptele matern [57] sau administrarea la aceleași vârste a vaccinului oral anti-Polio. [58]. Fiind vaccinuri cu virusuri vii atenuate, acestea trebuie administrate cu precauție în cazul sugarilor cu imunodepresii severe. Se consideră că vaccinul poate fi administrat și sugarilor prematuri sau celor expuși sau infectați cu HIV. [59]. Nu se administrează la copiii cu boli acute febrile (moderate sau severe) și nici la copiii cu imunodeficiență severă combinată, datorită posibilității apariției unei gastroenterite prelungite grave. [60]. Vaccinarea împotriva infecției cu Rotavirus s-a dovedit a fi un succes, motiv pentru care OMS recomandă vaccinarea sugarilor din întreaga lume. Pe plan mondial se consideră că 4 000 de vaccinări duc la evitarea unui deces. [9]. Vaccinarea nu este introdusă în Programul Național de Vaccinări în multe țări (inclusiv România) și, de aceea, până în prezent au fost vaccinați doar 28% dintre copiii eligibili în întreaga lume. [62]

Datorită variabilității genetice foarte mari, a posibilității transmiterii zoonotice cu apariția unor tulpini emergente, a variabilității răspunsului la vaccinare, infecția cu Rotavirus rămâne o provocare în viitor atât pentru dezvoltarea unor noi abordări terapeutice, cât și în privința metodelor de imunoprofilaxie.

BIBLIOGRAFIE

1. Bishop R.F., Davidson G.P., Holmes I.H., Ruck B.J., Virus particles in epithelial cells of duodenal mucosa from children with acute non-bacterial gastroenteritis. Lancet 1973 Dec 8;2(7841):1281-3.
2. Flewett T.H., Bryden A.S., Davies H., Virus particles in gastroenteritis. Lancet 1973 Dec 29;302(7844):1497.
3. Knipe D.M., Howley P.M., Cohen J.I., et al, Fields Virology, 6th ed. Lippincott/Williams&Wilkins, Philadelphia, Pa, USA, 2013, p. 1347-1401.
4. Bass Ellen S., Pappano D.A., Humiston Sharon G., Rotavirus. Pediatr Rev 2007;183-191.
5. Knipe D., Howley P., Rotaviruses, Chap. 25. In Fields Virology, 2012.
6. https://rega.kuleuven.be/cev/viralmetagenomics/virus-classification/7th-RCW.G-meeting.
7. Wylie K.M., Stanley K.M., TeKippe E.M., Mihindukulasuriya K., Storch A., Resurgence of Rotavirus Genotype G12 in St. Louis During the 2014-2015 Rotavirus Season. J Pediatr Infect Dis Soc 2017;6(4):346-351. doi: 10.1093/jpids/piw065.
8. Linhares A.C., Bresee J.S., Rotavirus vaccines and vaccination in Latin America. Rev Panam Salud Publica 2000 Nov 8(5):305-31.
9. Perry Wilson F., A Vaccine Success Story, for Some. Medscape Aug 14 2018.
10. Rotavirus vaccines. WHO position paper – January 2013. Wkly Epidemiol Rec 2013 Feb 1;88(5):49-64.
11. Parashar U.D., Hummelman E.G., Bresee J.S., Miller M.A., Glass R.I., Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. Emerg Infect Dis 2003;9:565-72.

12. Dennehy P.H., Cortese M.M., Begue R.E., et al, A case-control study to determine risk factors for hospitalization for rotavirus gastroenteritis in U.S. children. Pediatr Infect Dis J 2006 Dec 25(12):1123-31.
13. Patel N.C., Hertel P.M., et al, Vaccine-acquired rotavirus in infants with severe combined immunodeficiency. N Engl J Med 2010 Ian 28;362(4):314-319.
14. Estes M.K., Greenberg H.B. In Knipe D.M., Howley P.M. (eds.), Field's Virology. Lippincott/ Williams&Wilkins, 2013, p. 1347-1401.
15. Luchs Adriana, Timenetsky Maria do Carmo Sampaio Tavares, Group A rotavirus gastroenteritis: post-vaccine era, genotypes and zoonotic transmission. Einstein (São Paulo) 2016;14(2),278-287. https://dx.doi.org/10.1590/S1679-45082016RB3582.
16. Abad F.X., Pinto R.M., Bosch A., Disinfection of human enteric viruses on fomites. FEMS Microbiol Lett 1997;156:107-11.
17. Abad F.X., Pinto R.M., Bosch A., Survival of enteric viruses on environmental fomites. Appl Environ Microbiol 1994;60:3704-10.
18. Ansari S.A., Sattar S.A., Springthorpe V.S., Wells G.A., Tostowaryk W., Rotavirus survival on human hands and transfer of infectious virus to animate and nonporous inanimate surfaces. J Clin Microbiol 1988;26:1513-8.
19. Lundgren O., Svensson L., Pathogenesis of rotavirus diarrhea. Microbes Infect 2001 Nov;(13):1145-56.
20. Arias C.F., et al, Rotavirus entry: a deep journey into the cell with several exits. J Virol 2015;89:890-893.
21. Ward L.A., et al, Pathogenesis of an attenuated and a virulent strain of group A human rotavirus in neonatal gnotobiotic pigs. J Gen Virol 1996;77:1431-1441
22. Ball J.M., et al, Age-dependent diarrhea induced by a rotaviral nonstructural glycoprotein. This report identifies NSP4 as the first enterotoxin that induces diarrhoea in mouse pups. Science 1996;272:101-104.
23. Andrews P.L., Horn C.C., Signals for nausea and emesis: Implications for models of upper gastrointestinal diseases. Auton Neurosci 2006;125:100-115.
24. Bardhan P.K., et al, Gastric emptying of liquid in children suffering from acute rotaviral gastroenteritis. Gut 1992;33:26-29.
25. Jiang B., et al, Cytokines as mediators for or effectors against rotavirus disease in children. Clin Diagn Lab Immunol 2003;10:995-1001.
26. Long Sarah, Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 3rd ed. Churchill Livingstone, An Imprint of Elsevier, 2008.
27. Bishop R.F., Barnes G.L., Cipriani E., et al, Clinical immunity after neonatal rotavirus infection: a prospective longitudinal study in young children. N Engl J Med 1983;309(2):72-6.
28. Gómez-Rial J., Sánchez Batán S., Rivero-Calle I., et al, Rotavirus infection beyond the gut. Infect Drug Resist 2018 Dec. Pubmed ID. 30636886 doi: 10.2147/idr.s186404.
29. Wong C.J., et al, Aseptic meningitis in an infant with rotavirus gastroenteritis. Pediatr Infect Dis 1984;3:244-246.
30. Ushijima H., et al, Suspected rotavirus encephalitis. Arch Dis Child 1986;61:692-694.
31. Difazio M.P., Braun L., Freedman S., Hickey P., Rotavirus-induced seizures in childhood. J Child Neurol 2007;22(12):1367-1370.
32. Payne D.C., Baggs J., Zerr D.M., et al, Protective association between rotavirus vaccination and childhood seizures in the year following vaccination in US children. Clin Infect Dis 2014;58(2):173-177.
33. Riepenhoff-Talty M., et al, Detection of group C rotavirus in infants with extrahepatic biliary atresia. J Infect Dis 1996;174:8-15.
34. Stene L.C., Honeyman M.C., Hoffenberg E.J., et al, Rotavirus infection frequency and risk of celiac disease autoimmunity in early childhood: a longitudinal study. Am J Gastroenterol 2006;101(10):2333-2340.
35. Capriati T., Francavilla R., Castellaneta S., Ferretti F., Diamanti A., Impact of the birth's season on the development of celiac disease in Italy. Eur J Pediatr 2015;174(12):1657-1663.
36. Honeyman M.C., Coulson B.S., Stone N.L., et al, Association between rotavirus infection and pancreatic islet autoimmunity in children at risk of developing type 1 diabetes. Diabetes 2000;49(8):1319-1324.
37. Sarkar T., Das S., Nandy P., Bhowmick R., Nandy A., In silico study of potential autoimmune threats from rotavirus infection. Comput Biol Chem 2014;51:51-56.

38. Pickering L.K., Bartlett A.V. 3rd, Reves R.R., Morrow A., Asymptomatic excretion of rotavirus before and after rotavirus diarrhea in children in day care centers. J Pediatr 1988 Mar;112(3):361-5.
39. Richardson S., Grimwood K., Gorrell R., Palombo E., Barnes G., Bishop R., Extended excretion of rotavirus after severe diarrhoea in young children. Lancet 1998 Jun 20;351(9119):1844-8.
40. Akelma A.Z., Kütükoğlu I., Köksal T., Cizmeci M.N., Kanburoglu M.K., Catal F., Mete E., Bozkaya D., Namuslu M., Serum transaminase elevation in children with rotavirus gastroenteritis: seven years' experience. Scand J Infect Dis 2013 May;45(5):362-7.
41. Munos M.K., Walker C.L., Black R.E., The effect of oral rehydration solution and recommended home fluids on diarrhoea mortality. Int J Epidemiol 2010;39(Suppl. 1):i75-i87. doi: 10.1093/ije/dyq025.
42. WHO, Oral rehydration salts: production of the new ORS. https://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/fch_cah_06_1/en/
43. Lamberti L.M., Walker C.L.F., Chan K.Y., Jian W.Y., Black R.E., Oral zinc supplementation for the treatment of acute diarrhea in children: A systematic review and meta-analysis. Nutrients 2013;5(11):4715-40
44. Churgay C.A., Aftab Z., Gastroenteritis in children: Part II. Prevention and management. Am Fam Physician 2012;85:1066-1070.
45. Guarino A., Ashkenazi S., Gendrel D., et.al, Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe: Update 2014. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases. JPGN 2014 Jul;59:1.
46. Das J.K., et al, The effect of antiemetics in childhood gastroenteritis. BMC Public Health 2013;13(Suppl. 3):S9-S13.
47. Emparanza Knörr J.I., et al, Systematic review of the efficacy of racecadotril in the treatment of acute diarrhoea (Spanish). An Pediatr 2008;69:432-438.
48. Das R.R., et al, Efficacy and safety of diosmectite in acute childhood diarrhoea: a meta-analysis. Arch Dis Child 2015;100:704-712.
49. Crawford S.E., Ramani S., Tate J.E., et al, Rotavirus infection. Nat Rev Dis Primers 2017;3:17083. Published 2017 Nov 9. doi: 10.1038/nrdp.2017.83
50. Rossignol J.F., Nitazoxanide: a first-in-class broad-spectrum antiviral agent. Antiviral Res 2014;110:94-103.
51. Gaffey M.F., et al, Dietary management of childhood diarrhea in low- and middle-income countries: a systematic review. BMC Public Health 2013;13(Suppl. 3):S17.
52. Leshem E., et al, Rotavirus vaccines and health care utilization for diarrhea in the United States (2007-2011). Pediatrics 2014;134:15-23.
53. Ruiz-Palacios G.M., et al, Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. N Engl J Med 2006;354:11-22.
54. Vesikari T., et al, Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. N Engl J Med 2006;354:23-33.
55. Mansour A.M., El Koutby M., El Barbary M.M., Mohamed W., Shehata S., El Mohammady H., et al, Enteric viral infections as potential risk factors for intussusception. J Infect Dev Ctries 2013 Ian 15;7(1):28-35.
56. Grzybowska-Chlebowczyk U., Kałużna-Czyż, et al, Intussusception as a complication of rotavirus infection in children. Pediatria Polska 2015;90(6),464-469. https://doi.org/10.1016/j.pepo.2015.08.004.
57. Chilengi R., et al, Association of maternal immunity with rotavirus vaccine immunogenicity in Zambian infants. PLoS One 2016;11:e0150100.
58. Emperador D.M., et al, Interference of monovalent, bivalent, and trivalent oral poliovirus vaccines on monovalent rotavirus vaccine immunogenicity in rural Bangladesh. Clin Infect Dis 2016;62:150-156.
59. Committee on Infectious Diseases, Prevention of Rotavirus Disease: updated guidelines for use of rotavirus vaccine. Pediatrics 2009 May;123(5):1412-1420.
60. Martin B.N., Rotavirus Vaccine Contraindicated in Infants With Severe Combined Immunodeficiency. Medscape 2010 Jun 11.
61. Troeger C., Khalil I.A., Rao P.C., et al, Rotavirus vaccination and the global burden of rotavirus diarrhea among children younger than 5 years. JAMA Pediatr 2018 Aug 13.

GASTROENTERITA CU NOROVIRUS

Infecția cu Norovirus este considerată în prezent cea mai frecventă cauză de gastroenterită acută. La nivel mondial, aproximativ unul din cinci cazuri de gastroenterită acută manifestată prin diaree și vărsături este cauzată de Norovirus. Se estimează că provoacă 685 milioane de episoade de boală anual (200 milioane la copiii sub 5 ani) și 200 000 de decese/an (50 000 la copii), în mare parte în țările în curs de dezvoltare. [1]. În prezent, infecția cu Norovirus a devenit o problemă de sănătate publică în toată lumea, afectând toate regiunile globului, indiferent de nivelul de dezvoltare, ducând la pierderi globale estimate la 60 miliarde de dolari. [2,3]

Istoric. Inițial, boala a fost descrisă în 1929 („winter vomiting disease") [4], iar virusul izolat dintr-un focar școlar în Norwalk, Ohio (SUA), în anul 1968. Virusul a fost vizualizat în 1972 prin microscopie electronică, fiind primul agent viral descoperit în etiologia bolilor diareice acute (virusul Norwalk). [5]. În ultimele două decenii, datorită progreselor înregistrate în biologia moleculară și a apariției unor teste comerciale fiabile, s-a demonstrat că boala provocată de acest virus are o răspândire globală, afectând practic toate grupele de vârstă și producând aproximativ 18% din totalul infecțiilor gastrointestinale. [6]

Etiologie. Potrivit Comitetului Internațional pentru taxonomia virusurilor, genul *Norovirus* face parte din familia *Caliciviridae* (lat. *calix* = ceașcă), care cuprinde și genurile *Sapovirus, Lagovirus, Nebovirus* și *Vesivirus,* primele două fiind implicate și ele în etiologia infecțiilor digestive la om. Sunt virusuri neanvelopate, cu diametrul de 27 nm, cu structura icosaedrică, având un ARN mic, linear. Nu au putut fi cultivate până în prezent. Norovirusurile sunt clasificate genetic în cinci genogrupuri diferite (GI-GV), care se împart în mai multe genotipuri. Astfel, genogrupul II, cel mai frecvent întâlnit în patologia umană, conține 19 genotipuri. Omul este infectat în principal de genogrupurile I și II și mai rar de genogrupul IV. [7]. Genogrupul III se întâlnește la bovine, iar genogrupul V la șoareci. Genogrupul II, genotip 4 (GII.4) se consideră a fi responsabil de majoritatea infecțiilor la om, indiferent de repartiția geografică. [8]

Epidemiologie. Norovirusul afectează toate grupele de vârstă, având practic o dispoziție globală. În Statele Unite, CDC estimează că Norovirusul este responsabil pentru 60% din cazurile de gastroenterită acută de cauză cunoscută, producând 21 000 000 de îmbolnăviri în fiecare an, cu 400 000 de vizite la departamentele de urgență și 71 000 de spitalizări.

[9]. Deși afectează toate grupele de vârstă, infecția produce cele mai mari rate de morbiditate și mortalitate la vârstele extreme. Cea mai importantă cale de transmitere este cea interumană (62-84% din focarele raportate), dar se poate transmite și prin apă și alimente contaminate. [10]. Într-un focar cu transmitere interumană, o persoană infectată poate transmite boala la 14 persoane, rata transmiterii scăzând la 2,1 persoane în cazul introducerii unor măsuri preventive adecvate. [11]. Focare epidemice apar frecvent în spitale sau centre de îngrijire (transmitere pacient-pacient sau pacient-personal de îngrijire), unități de învățământ, centre militare, hoteluri, nave de croazieră. Pot apărea și îmbolnăviri sporadice, mai ales la copii. [12,13]. Deoarece virusul rezistă bine în mediul extern, iar doza infectantă necesară apariției unei îmbolnăviri este mică (sub 1 000 de particule virale) [14], sunt luate în calcul și căi de transmitere prin contaminarea mediului (mașini de gheață, aerosoli apăruți în urma vărsăturilor, contaminarea obiectelor prin intermediul mâinilor, lacuri, cursuri de apă, bazine de înot insuficient clorinate, consumul de scoici sau crustecee provenite din zone susceptibile). Mediul acvatic poate fi el însuși o sursă de infecție, virusul rezistând în anumite condiții luni sau ani de zile. [15]

În zonele temperate ale globului, infecțiile sunt legate de sezonul rece, în timp ce în apropierea Ecuatorului sezonalitatea pare a fi legată de sezoanele ploioase (posibilă transmitere hidrică mai importantă).

Patogenie. Norovirusul rezistă pH-ului acid gastric și ajunge cu ușurință în intestinul subțire. Se consideră că doza minimă infectantă este de 20 de virioni. În urma infecției, virusul se replică în intestinul subțire. Norovirusurile se leagă de antigenele grupului de histocompatibilitate sanguină (AB0), care servesc ca receptori sau cofactori pentru infecție. Virusurile GI leagă preferențial antigenele grupelor sanguine A și 0, în timp ce virusurile GII leagă predominant antigenele A și B. [16]. Infecția se caracterizează prin afectarea microvililor din intestinul subțire, deși mucoasa și epiteliul rămân intacte. S-au demonstrat creșterea apoptozei celulelor epiteliale și deteriorarea proteinelor de joncțiune intercelulară. [17]. Diareea este indusă de malabsorbția de D-xiloză și de grăsimi, datorată disfuncției enzimatice de la nivelul marginii în perie, care se asociază secreției de anioni. [18]. Vărsăturile apar datorită scăderii motilității ce duce la golirea gastrică întârziată. Nu s-au identificat leziuni histopatologice în mucoasa gastrică a pacienților infectați. [19]. Norovirusurile nu invadează colonul, astfel încât leucocitele sunt de obicei absente în scaun, iar hematochezia este rară.

Manifestări clinice. Incubația este scurtă, 24-48 de ore. Boala, de obicei autolimitată, se caracterizează prin greață, vărsături frecvente, diaree

apoasă, dureri abdominale și, în unele cazuri, pierderea gustului. De cele mai multe ori febra lipsește sau este moderată și de scurtă durată. Pot apărea stare de slăbiciune sau letargie, dureri musculare, cefalee, uneori tuse.

Există și forme asimptomatice de infecție cu Norovirus, acestea fiind întâlnite mai ales la copii. Studii efectuate pe probe de scaun au detectat prezența virusului în procente variind între 11,6 și 49,2%. [20,21]. Un studiu amplu efectuat în Marea Britanie a evidențiat o prevalență de aproximativ 12% la toate grupele de vârstă, cu un procent de 25% la copiii sub vârsta de 3 ani. [22]. Infecția asimptomatică poate avea un impact epidemiologic important pentru alte persoane și poate reprezenta o cale de transmitere iatrogenă în cazul transferului de microbiom fecal la pacienții infectați cu Clostridium difficile. [23]

Boala severă este rară în cazul pacienților anterior sănătoși. Numărul de decese cauzate de Norovirus în Statele Unite este estimat la aproximativ 570-800 pe an [24], cele mai multe dintre acestea având loc la copii mici, vârstnici și, mai ales, la persoane cu deficite imune marcate. Decesele apar mai ales prin deshidratare importantă sau dezechilibre electrolitice necorectate la timp. La nou-născuți prematuri s-au descris cazuri de enterocolită necrotizantă, unele soldate cu decese. [25]. Pacienții cu vârste înaintate, mai ales cei infectați cu tulpinile GII.4, au un risc mai mare de a dezvolta forme severe de boală. [26]. O estimare făcută în Anglia și Țara Galilor indică faptul că aproximativ 20% din decesele persoanelor cu vârsta de peste 65 de ani cauzată de o boală intestinală infecțioasă, alta decât Clostridium difficile, în perioada 2001-2006, au fost asociate infecției cu Norovirus [27]. În cazul persoanelor imunocompromise, infecția cu Norovirus se poate asocia cu forme de boală prelungite și severe, precum și cu o persistență importantă a excreției virale. La receptorii de transplant medular au fost raportate mici focare epidemice cu episoade de boală de până la 36 de zile. [28]. Într-un studiu efectuat la pacienți cu transplant renal, persistența simptomatologiei a fost raportată pentru un interval de 26-898 de zile, cu persistența excreției virale pentru 96-898 de zile, fiind astfel descrise infecții cronice cu Norovirus. [29]

Au fost raportate și manifestări extradigestive ale infecției cu Norovirus: de tract respirator superior, hepatice, cu creșteri ale valorilor transaminazelor serice, encefalopatie, convulsii. [30]

Imunitatea după infecție este protectoare doar pentru reinfecția cu același genotip viral pentru un interval de 6 luni-2 ani. [31]

Diagnostic. În practica clinică, diagnosticul gastroenteritei cu Norovirus se bazează deseori pe criterii epidemiologice și clinice, deoarece, în momentul de față, se poate stabili un diagnostic de certitudine doar prin biologie moleculară, restul metodelor având o sensibilitate variabilă. Înainte de apariția metodelor de detecție moleculară, Kaplan și colab. au

propus 4 criterii pentru diagnosticul etiologic al unei epidemii cu Norovirus, criterii confirmate ulterior printr-o analiză efectuată în 2006 [32,33]:

1. Vărsături la mai mult de jumătate din cazurile simptomatice.
2. Perioada medie de incubație de 24-48 de ore.
3. Durata medie (sau mediană) a bolii de 12 până la 60 de ore.
4. Nici un agent patogen izolat în coprocultură.

Detecția antigenelor specifice (EIA) este o modalitate de diagnostic folosită în ultimii ani prin dezvoltarea mai multor metode de diagnostic, având o specificitate bună, dar cu sensibilitate variabilă, depinzând de vârsta pacientului, momentul recoltării probei, focar versus cazuri sporadice. Sunt utile mai ales în cazul unor izbucniri epidemice. Metodele imunocromatografice de diagnostic rapid sunt, la rândul lor, folosite pentru detecție antigenică. Detectează genotipurile I și II și au avantajul de a furniza un rezultat rapid, foarte important pentru izolarea pacienților. Și ele prezintă specificitate bună, dar au sensibilitate variabilă.

Metodele de detecție moleculară sunt considerate a fi „standardul de aur" în diagnosticul infecțiilor. Prin Rt-PCR se pot detecta de la 10 virioni/ml, ceea ce duce la o sensibilitate deosebită a acestei metode. [34]. Metodele moleculare de detecție au fost îmbunătățite de-a lungul anilor, reușind să determine genogrupurile virale. În ultimii ani au fost dezvoltate sisteme Multiplex pentru diverse paneluri (respirator, digestiv, meningeal), cu specificitate și sensibilitate foarte bune. [35]

Tratament. Nu există un tratament specific antiviral. Deoarece în marea majoritate a cazurilor boala este autolimitată, măsurile de reechilibrare hidro-electrolitică sunt suficiente. Combaterea simptomelor cu antivomitive sau antidiareice poate contribui la ameliorarea evoluției bolii. În situații grave s-a încercat administrarea de nitazoxanidă sau de imunoglobuline, cu unele rezultate încurajatoare. [30]. La pacienții cu imunosupresii induse medicamentos, reducerea dozelor a contribuit la o evoluție favorabilă a bolii, în timp ce la unii pacienți cu infecție HIV și imunodepresie severă introducerea tratamentului antiretroviral a dus la rezolvarea episodului diareic provocat de Norovirus. [30]

Prevenție. Datorită gradului mare de infecțiozitate, a lipsei unei imunități robuste dobândite în populație, a unui vaccin și remanenței deosebite în mediu a virusului, au fost elaborate mai multe măsuri menite să realizeze controlul infecției cu Norovirus. Astfel, în anul 2011, HICPAC (Comitetul consultativ privind practicile de control al infecțiilor din domeniul sănătății) a stabilit în SUA măsurile care se impun pentru prevenția și controlul răspândirii infecției în unitățile de îngrijire a sănătății. [36]. S-au stabilit trei domenii strategice principale: elaborarea de politici față de personal și pacienți, igiena mâinilor și dezinfectarea

corespunzătoare a mediului. Astfel, s-a impus izolarea pacienților sau chiar închiderea pe perioade scurte a secțiilor de spital, triajul epidemiologic al personalului și al vizitatorilor, descurajarea personalului de a se întoarce la lucru la mai puțin de 72 de ore după rezolvarea episodului acut de boală, acest lucru aplicându-se și pacienților externați. Spălarea mâinilor sub jet de apă cu săpun timp de 20 de secunde pare superioară utilizării dezinfectanților pe bază de alcool. În privința dezinfectării mediului, soluțiile de hipoclorit par a fi superioare celorlalți dezinfectanți folosiți uzual în mediile spitalicești.

Vaccinare. Până în prezent nu s-a reușit elaborarea unui vaccin eficient. Barierele întâlnite până acum au fost multiple: incapacitatea de a cultiva Norovirusul in vitro, genogrupuri și genotipuri virale multiple și evoluția lor continuă, imunitatea heterotipă limitată, durata incertă a imunității, necesitatea probabilă a reformulării continue a vaccinului, o posibilă accelerare a evoluției virale ca răspuns la o populație vaccinată sau o eficacitate incertă la copii mici, vârstnici și imunocompromiși. [30]. Cu toate acestea, sunt în studiu mai multe vaccinuri, fiecare dintre ele încercând să surmonteze dificultățile descrise mai sus. Un astfel de vaccin va fi aproape sigur multivalent și, ca în cazul virusului gripal, poate necesita reformulări frecvente ca răspuns la evoluția virală.

BIBLIOGRAFIE

1. Brunette G.W., CDC Yellow Book 2018: Health Information for International Travel. Oxford University Press, 2017, p. 269. ISBN 9780190628611.
2. Norovirus Worldwide. CDC. 15 Dec 2017.
3. https://www.cdc.gov/norovirus/trends-outbreaks/worldwide.html. DC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fnorovirus%2Fworldwide.html.
4. Zahorsky J., Hyperemesis hiemis or the winter vomiting disease. Arch Pediatr 1929;46:391-395.
5. Kapikian A.Z., Wyatt R.G., Dolin R., Thornhill T.S., Kalica A.R, Chanock R.M., Visualization by immune electron microscopy of a 27-nm particle associated with acute infectious nonbacterial gastroenteritis. J Virol 1972;10:1075-1081.
6. Ahmed S.M., Hall A.J., Robinson A.E., et al, Global prevalence of norovirus in cases of gastroenteritis: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2014;14(8):725-730. PubMed: 24981041.
7. Vinjé J., Green J., Lewis D.C., Gallimore C.I., Brown D.W., Koopmans M.P., Genetic polymorphism across regions of the three open reading frames of Norwalk-like viruses. Arch Virol 2000;145(2):223-41. doi: 10.1007/s007050050020. PMID 10752550.
8. Ramirez S., Giammanco G.M., De Grazia S., Colomba C., Martella V., Arista S., Genotyping of GII.4 and GIIb Norovirus RT-PCR amplicons by RFLP analysis. J Virol Methods 2008;147(2):250-6.
9. Rha B., Burrer S., Park S., Trivedi T., Parashar U.D., Lopman B.A., Emergency department visit data for rapid detection and monitoring of norovirus activity, United States. Emerg Infect Dis 2013;19:1214-1221. http://dx.doi.org/10.3201/eid1908.130483.
10. Moore M.D., Goulter R.M., Jaykus L., Human Norovirus as a Foodborne Pathogen: Challenges and Developments. Ann Rev Food Sci Technol 2015 April 6(1):411-33. doi: 10.1146/annurev-food-022814-015643. PMID 25884284.

11. Heijne J.C., Teunis P., et al, Enhanced Hygiene Measures and Norovirus Transmission during an Outbreak. Emerg Infect Dis 2009;15(1):24-30. doi: 10.3201/eid1501.080299. PMC 2660689. PMID 19116045.
12. Monica B., Ramani S., et al, Human caliciviruses in symptomatic and asymptomatic infections in children in Vellore, South India. J Med Virol 2007;79:544-551. http://dx. doi.org/10.1002/jmv.20862.
13. O'Ryan M.L., Mamani N., et al, Human caliciviruses are a significant pathogen of acute sporadic diarrhea in children of Santiago, Chile. J Infect Dis 2000;182:1519-1522. http://dx.doi.org/10.1086/315874.
14. Teunis P.F., Moe C.L., et al, Norwalk virus: how infectious is it? J Med Virol 2008;80:1468-1476. http://dx.doi.org/10.1002/jmv.21237.
15. Frazer J., Misery-inducing Norovirus Can Survive for Months – Perhaps Years – in Drinking Water. Sci Am 2012 Jan 17.
16. Huang P., Farkas T., Marionneau S., Zhong W., Ruvoën-Clouet N., Morrow A.L., et al, Noroviruses bind to human ABO, Lewis, and secretor histo-blood group antigens: identification of 4 distinct strain-specific patterns. J Infect Dis 2003 Jul 1;188(1):19-31.
17. Troeger H., Loddenkemper C., Schneider T., Schreier E., Epple H.J., Zeitz M., et al, Structural and functional changes of the duodenum in human norovirus infection. Gut 2009 Aug;58(8):1070-7.
18. Troeger H., Loddenkemper C., Schneider T., Schreier E., Epple H.J., Zeitz M., et al, Structural and functional changes of the duodenum in human norovirus infection. Gut 2009 Aug;58(8):1070-7.
19. Widerlite L., Trier J.S., Blacklow N.R., Schreiber D.S., Structure of the gastric mucosa in acute infectious bacterial gastroenteritis. Gastroenterology 1975 Mar;68(3):425-30.
20. Bucardo F., Nordgren J., Carlsson B., Kindberg E., Paniagua M., Mollby R., Svensson L., Asymptomatic norovirus infections in Nicaraguan children and its association with viral properties and histo-blood group antigens. Pediatr Infect Dis J 2010;29:934-939. http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e3181ed9f2f.
21. Garcia C., DuPont H.L., Long K.Z., Santos J.I., Ko G., Asymptomatic norovirus infection in Mexican children. J Clin Microbiol 2006;44:2997-3000. http://dx.doi.org/10.1128/JCM.00065-06.
22. Phillips G., Tam C.C., Rodrigues L.C., Lopman B., Prevalence and characteristics of asymptomatic norovirus infection in the community in England. Epidemiol Infect 2010;138:1454-1458. http://dx.doi.org/10.1017/S0950268810000439.
23. Schwartz M., Gluck M., Koon S., Norovirus gastroenteritis after fecal microbiota transplantation for treatment of Clostridium difficile infection despite asymptomatic donors and lack of sick contacts. Am J Gastroenterol 2013;108:1367. http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2013.164.
24. Hall A.J., Lopman B.A., Payne D.C., Patel M.M., Gastañaduy P.A., Vinjé J., Parashar U.D., Norovirus disease in the United States. Emerg Infect Dis 2013 Aug;19(8):1198-205. doi: 10.3201/eid1908.130465. PMC 3739528. PMID 23876403.
25. Stuart R.L., Tan K., et al, An outbreak of necrotizing enterocolitis associated with norovirus genotype GII.3. Pediatr Infect Dis J 2010;29:644-647. http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e3181d824e1.
26. Desai R., Hembree C.D., Handel A., et al, Severe outcomes are associated with genogroup 2 genotype 4 norovirus outbreaks: a systematic literature review. Clin Infect Dis 2012;55:189-193. http://dx.doi.org/10.1093/cid/cis372.
27. Harris J.P., Edmunds W.J., et al, Deaths from norovirus among the elderly, England and Wales. Emerg Infect Dis 2008;14:1546-1552. http://dx.doi.org/10.3201/eid1410.080188.
28. Robles J.D., Cheuk D.K., Ha S.Y., Chiang A.K., Chan G.C., Norovirus infection in pediatric hematopoietic stem cell transplantation recipients: incidence, risk factors, and outcome. Biol Blood Marrow Transplant 2012;18:1883-1889. http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2012.07.005.
29. Schorn R., Hohne M., Meerbach A., Bossart W., Wuthrich R.P., Schreier E., Muller N.J., Fehr T., Chronic norovirus infection after kidney transplantation: molecular evidence for immune-driven viral evolution. Clin Infect Dis 2010;51:307-314. http://dx.doi.org/10.1086/653939.
30. Robilotti E., Deresinski S., Pinsky B.A., Norovirus. Clin Microbiol Rev 2015;28(1):134-164. doi: 10.1128/CMR.00075-14

31. Payne D.C., Parashar U.D., Lopman B.A., Developments in understanding acquired immunity and innate susceptibility to norovirus and rotavirus gastroenteritis in children. Curr Opin Pediatr 2015;27(1):105-9.
32. Kaplan J.E., Feldman R., Campbell D.S., Lookabaugh C., Gary G.W., The frequency of a Norwalk-like pattern of illness in outbreaks of acute gastroenteritis. Am J Public Health 1982;72:1329-1332. doi: 10.2105/AJPH.72.12.1329.
33. Turcios R.M., Widdowson M.A., Sulka A.C., Mead P.S., Glass R.I., Reevaluation of epidemiological criteria for identifying outbreaks of acute gastroenteritis due to norovirus: United States, 1998-2000. Clin Infect Dis 2006;42:964-969. doi: 10.1086/500940
34. Marshall J.A., Bruggink L.D., Laboratory diagnosis of norovirus. Clin Lab 2006;52(11-12):571–81. PMID 17175887.
35. Leech S., A Closer Look at Multiplex Panels for Respiratory, Gastrointestinal, and Blood Pathogens, 2019: https://www.clinicallabmanager.com/technology/a-closer-look-at-multiplex-panels-for-respiratory--gastro-intestinal--and-blood-pathogens-195.
36. MacCannell T., Umscheid C.A., Agarwal R.K., Lee I., Kuntz G., Stevenson K.B., Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee – HICPAC. Guideline for the prevention and control of norovirus gastroenteritis outbreaks in healthcare settings. Infect Control Hosp Epidemiol 2011 Oct;32(10):939-69.

GASTROENTERITA CU SAPOVIRUS

Infecția cu Sapovirus determină gastroenterite acute în întreaga lume, la persoane de toate vârstele, atât în focare, cât și cazuri sporadice.

Istoric. Virusul a fost descoperit în Marea Britanie prin microscopie electronică în 1976. [1]. Aparține genului *Sapovirus* din familia *Caliciviridae,* care conține o singură specie, *virusul Sapporo*. [2]

Epidemiologie. Sursa de infecție o reprezintă omul. Infecția cu Sapovirus a fost întâlnită și la alte mamifere, în special la porci [3], dar datele din literatură consideră că sunt tulpini virale diferite. Calea de transmitere este fecal-orală, persoana infectată eliminând prin scaun sau lichid de vărsătură până la 10^9 particule virale/mm^3. Virusul se transmite prin contact direct cu materii fecale, lichid de vărsătură, materiale sau suprafețe contaminate cu Sapovirus sau prin alimente și apă potabilă contaminate. Virusul poate rezista în mediul extern o perioadă îndelungată (luni). Doza infectantă este asemănătoare cu cea din infecția cu Norovirus. Au fost raportate cazuri sporadice, dar mai ales izbucniri epidemice, Sapovirusul fiind considerat a fi responsabil de 1,3-8% din totalul epidemiilor de gastroenterită la nivel mondial. [4,5]

Manifestări clinice. Perioada de incubație variază între 1 și 4 zile. [6]. Manifestările clinice principale sunt vărsăturile și diareea, la care se pot asocia greață, epigastralgii, dureri abdominale, cefalee sau mialgii.

Ca și în infecția cu Norovirus, febra este un simptom clinic rar. Diareea se remite de obicei în 7 zile, dar au fost raportate și cazuri cu simptomatologie prelungită (până la 20 de zile). [7]. În general, gastroenterita cu Sapovirus este mai ușoară decât gastroenterita din infecțiile cu Rotavirus sau Norovirus. [8]. Boala este de obicei autolimitată, iar pacienții se recuperează în câteva zile, cazurile care necesită spitalizare fiind mai rare ca în alte etiologii virale. Decesele sunt rare, raportate mai ales în focare produse în centre de îngrijire de lungă durată pentru vârstnici. [9]

Imunitatea postinfecțioasă pare să fie protectoare și durabilă, lucru dovedit într-un focar epidemic apărut la nou-născuți, unde nici unul din adulții la care s-au detectat anticorpi specifici în ser nu a prezentat semne de boală. [10]

Diagnostic. În prezent, virusul nu poate fi detectat decât prin tehnici de biologie moleculară, Rt-PCR reprezentând cea mai valoroasă metodă de identificare la momentul actual. În microscopia electronică virusul apare ca având o morfologie de suprafață tipică, „steaua lui David", care îl diferențiază de celelalte calicivirusuri [5].

Tratament. Tratamentul are ca obiectiv principal reechilibrarea hidro-electrolitică, în majoritatea cazurilor nefiind necesare alte măsuri.

BIBLIOGRAFIE

1. Madeley C.R., Cosgrove B.P., Letter: Caliciviruses in man. Lancet 1976 Jan 24;1(7952):199-200.
2. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV), Mar 2019.
3. Wang Q.H., Han M.G., Funk J.A., Bowman G., Janies D.A., Saif L.J., Genetic diversity and recombination of porcine sapoviruses. J Clin Microbiol 2005 Dec;43(12):5963-7.
4. Svraka S., Vennema H., et al, Epidemiology and genotype analysis of emerging sapovirus-associated infections across Europe. J Clin Microbiol 2010 Jun;48(6):2191-8.
5. Oka T., Wang Q., Katayama K., Saif L.J., Comprehensive review of human sapoviruses. Clin Microbiol Rev 2015;28(1):32-53. doi: 10.1128/CMR.00011-14.
6. Lee R.M., Lessler J., Lee R.A., Rudolph K.E., Reich N.G., Perl T.M., Cummings D.A., Incubation periods of viral gastroenteritis: a systematic review. BMC Infect Dis 2013 Sep 25;13:446.
7. Johansson P.J., Bergentoft K., et al, A nosocomial sapovirus-associated outbreak of gastroenteritis in adults. Scand J Infect Dis 2005;37(3):200-4.
8. Rockx B., De Wit M., et al, Natural history of human calicivirus infection: a prospective cohort study. Clin Infect Dis 2002 Aug 1;35(3):246-53.
9. Lee L.E., Cebelinski E.A., Fuller C., Keene W.E., Smith K., Vinjé J., Besser J.M., Sapovirus outbreaks in long-term care facilities, Oregon and Minnesota, USA, 2002-2009. Emerg Infect Dis 2012 May;18(5):873-6.
10. Cubitt W.D., McSwiggan D.A., Arstall S., An outbreak of calicivirus infection in a mother and baby unit. J Clin Pathol 1980 Nov; 33(11):1095-8.

GASTROENTERITA CU ADENOVIRUS

Adenovirusurile umane produc numeroase afecțiuni, în funcție de serotipurile implicate, gastroenterocolite acute, infecții respiratorii acute de tract superior sau inferior, amigdalite, keratoconjunctivite, cistite hemoragice, miocardite, encefalite etc.

Istoric. Adenovirusurile sunt virusuri cunoscute încă din anul 1953 și au fost izolate pentru prima dată din celule adenoidiene umane. [1]

Etiologie. Adenovirusurile fac parte din familia *Adenoviridae,* genul *Mastadenovirus.* Sunt virusuri de dimensiuni medii (90-100 nm), având ADN dublu catenar, neanvelopat. Afectează multe tipuri de vertebrate. Adenovirusurile umane sunt clasificate în 7 specii (A – G), care includ peste 60 de serotipuri cunoscute până acum. [2]. Serotipurile 40 și 4, din grupul F de Adenovirus, sunt cunoscute sub numele de adenovirusuri enterice, deoarece sunt implicate în producerea gastroenteritelor acute [3]. Alte serotipuri pot provoca boala diareică, însă în contextul unei infecții care prezintă și alte localizări.

Epidemiologie. Prevalența gastroenteritei cu Adenovirus este diferită. În țările industrializate variază de la 1% la 8%, în timp ce această rată este de la 2% la 31% în țările în curs de dezvoltare. [4,5]. În anumite zone ale lumii, infecția cu Adenovirus este a doua cea mai frecventă cauză de diaree la copiii spitalizați, după cea cu Rotavirus.

Modalitatea de transmitere a adenovirusurilor este respiratorie, fecal-orală sau prin contact direct. Transmiterea fecal-orală are loc prin alimente sau apă contaminate, iar transmiterea prin apă poate avea loc și în piscinele publice din cauza clorinării ineficiente. [6]. Adenovirusurile infectează celulele epiteliale, inclusiv intestinale, tipurile enterale de virus producând liză celulară, dar și infecția latentă a celulelor limfoide. [7]

În comparație cu Rotavirusul, adenovirusurile 40 și 41 nu au o rezistență la fel de mare în mediul extern. Dacă rotavirusurile sunt mai răspândite în lunile reci, adenovirusurile 40, 41 produc infecții în toate perioadele anului. [6]. Copiii sub 2 ani sunt cei mai susceptibili de a se infecta cu adenovirusurile enterice. Serotipul 40 are o incidență mai mare la copiii mai mici de 12 luni, iar serotipul 41 la copiii în jurul vârstei de 28 de luni.

Manifestări clinice. Perioada de incubație este de aproximativ 3-10 zile. De obicei, majoritatea cazurilor au simptomatologie moderată, boala manifestându-se prin diaree persistentă însoțită de febră (de obicei mode-

rată) și vărsături de scurtă durată (1-2 zile). În infecțiile cu ambele serotipuri, de obicei apar inițial scaunele diareice, apoase, fără mucus sau sânge și ulterior, după 1-5 zile, vărsăturile și febra. [8]. Durata bolii poate fi de 1-2 săptămâni. Infecțiile respiratorii asociate cu infecțiile cu adenovirusuri enterice sunt mai puțin frecvente și apar doar la aproximativ 21% dintre pacienții cu gastroenterită acută. [9]. Gastroenterita cu Adenovirus nu este, de obicei, o boală gravă, deoarece rareori provoacă deshidratare semnificativă care necesită terapie parenterală sau orală de rehidratare. La persoanele imunodeprimate, perioada de excreție a virusului poate fi prelungită. La aceste persoane infecția poate fi gravă, cu implicări multiorganice și deces. În țările în curs de dezvoltare, la copiii subnutriți, boala poate produce diaree persistentă, agravând malnutriția.

Diagnostic. Diagnosticul etiologic se face prin metode serologice (ELISA) prin identificarea antigenului în scaun prin teste de imunofluorescență indirectă sau prin metode de biologie moleculară (PCR sau metode de tip Faecal Multiplex PCR). Serotipurile 40 și 41 sunt în prezent noncultivabile.

Tratament. Nu există tratament etiologic eficient, deși în cazul pacienților imunodeprimați au fost raportate rezultate favorabile la tratamentul cu ribavirină, cidofovir sau brincidofovir. [10]. Tratamentul patogenic trebuie să urmărească reechilibrarea hidro-electrolitică corectă. Nu există un vaccin disponibil pentru adenovirusuri și, de aceea, prevenția devine cea mai bună opțiune.

BIBLIOGRAFIE

1. Rowe W.P., Huebner R.J., Gilmore L.K., Parrott R.H., Ward T.G., Isolation of a cytopathogenic agent from human adenoids undergoing spontaneous degeneration in tissue culture. Proc Soc Exp Biol Med 1953 Dec;84 (3):570-3. doi: 10.3181/00379727-84-20714. PMID 13134217.
2. Lion T., Adenovirus infections in immunocompetent and immunocompromised patients. Clin Microbiol Rev 2014;27(3):441-462. doi: 10.1128/CMR.00116-13.
3. Wadell G., et al, In Whelan Julie, Bock G. (eds.), Novel diarrhoea viruses. Wiley, New York, 1987, p. 63. ISBN 978-0-471-91094-7.
4. Carraturo A., Catalani V., Tega L., Microbiological and epidemiological aspects of rotavirous and enteric adenovirus infections in hospitalized children in Italy. New Microbiol 2008;31:329-336.
5. Magwalivha M., Wolfaardt M., Kiulia N., et al, High prevalence of species D human adenoviruses in fecal specimens from Urban Kenyan children with diarrhea. J Med Virol 2010;82:77-84.
6. Centers for Disease Control and Prevention, Adenovirus transmission. National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Division of Viral Diseases, Atlanta, GA, USA, 2018.
7. Ghebremedhin B., Human adenovirus: Viral pathogen with increasing importance. Eur J Microbiol Immunol 2014;4:26-33. doi: 10.1556/EuJMI.4.2014.1.2.
8. Wood D.J., Adenovirus gastroenteritis. Br Med J (Clin Res Ed) 1988;296(6617):229-230. doi: 10.1136/bmj.296.6617.229-a

9. Lin H.C., Kao C.L., Lu C.Y., Lee C.N., Chiu T.F., Lee P.I., et al, Enteric adenovirus infection in children in Taipei. J Microbiol Immunol Infect 2000;33(3):176-80.
10. Gompf Sandra G., Adenovirus. https://emedicine.medscape.com/article/211738. Updated May 15 2018.

GASTROENTERITA CU ASTROVIRUS

Astrovirusurile sunt o cauză majoră a bolii diareice acute la copii, vârstnici și pacienți imunocompromiși.

Istoric. Virusul a fost descoperit în 1975, fiind identificat în scaunele unor copii cu boală diareică acută și, tot în același an, a primit denumirea de *Astrovirus* (grec. *astron* = stea). [1,2]

Etiologie. Familia *Astroviridae* cuprinde două mari familii, *Mamastroviridae* și *Avastroviridae,* aceleași tipuri virale putând infecta mai multe specii, inclusiv omul, având astfel un mare potențial zoonotic. Sunt virusuri nonanvelopate, care cuprind un genom ARN monocatenar. Clasic, au fost descrise 8 serotipuri umane (hAstV 1-8), dar și alte serotipuri nonclasice (ex.: hAst MLB 1-3) posibil implicate în patologia umană, mai ales prin afectări extraintestinale. [3]

Epidemiologie. Infecția cu astrovirusuri provoacă între 2 și 9% dintre gastroenteritele acute virale la copii. Studii comparative au arătat scăderea prevalenței astrovirusurilor în ultimul deceniu, în timp ce prevalența norovirusurilor este în creștere. [4]. În privința sezonalității, se consideră că în regiunile temperate virusul circulă mai frecvent în sezonul rece, la fel ca și Norovirusul și Rotavirusul, iar în zonele calde, în special în sezonul ploios. [4]. Infecția apare mai ales la vârstele mici (sub 2 ani), studii serologice arătând prezența anticorpilor neutralizanți la copiii mai mari, anticorpi care îi protejează împotriva infecțiilor ulterioare. [5]. La copiii mari și la adulți infecția este cel mai frecvent asimptomatică. [6]. La persoanele în vârstă și pacienții imunocompromiși infecțiile se manifestă clinic, în aceste situații apărând și cazurile severe sau cu manifestări extradigestive.

Calea de transmitere este fecal-orală și, deoarece virusul are o rezistență mare în mediul extern, boala se poate transmite prin apă sau alimente contaminate.

Patogenie. Patogenia infecției nu este bine cunoscută. Se consideră că virusul se multiplică la nivelul epiteliului intestinal fără a produce distrucții celulare sau răspuns inflamator. Diareea care apare este de tip

secretor, prin perturbarea absorbției de sodiu și, eventual, prin perturbarea barierei epiteliale intestinale. [7]

Manifestări clinice. Perioada de incubație este de 4-5 zile. Boala se manifestă prin apariția unei diarei apoase, însoțită de greață, dureri abdominale, inapetență, febră moderată. Vărsăturile sunt mai puțin frecvente decât în cazul altor etiologii virale. [7]. Simptomatologia descrisă are o durată de aproximativ 2-3 zile, deshidratarea severă fiind un eveniment rar întâlnit. La persoanele imunodeprimate pot apărea infecții severe prin apariția unor fenomene extraintestinale (infecții respiratorii, meningite, encefalite). [4]

Diagnostic. Diagnosticul etiologic se face prin metode imunoenzimatice, imunocromatografice [8], disponibile comercial, sau prin metode de detecție moleculare (Rt-qPCR), care câștigă în ultima vreme teren, putând identifica atât tipurile „clasice", cât și pe cele „nonclasice" ale virusului. Astrovirusurile sunt greu cultivabile și, de aceea, culturile celulare sunt rezervate doar în cazul cercetării fundamentale.

Tratament. Tratamentul, la fel ca în cazul celorlalte gastroenterite virale, urmărește reechilibrarea hidro-electrolitică a pacienților, neexistând un tratament etiologic. La pacienții imunocompromiși s-a încercat utilizarea unor imunoglobuline specifice intravenoase, rezultatele fiind greu de evaluat, neexistând studii pe loturi mai mari de pacienți. [9]

Profilaxie. Prevenirea infecției este asemănătoare altor infecții virale cu aceeași cale de transmitere. Îmbunătățirea igienei, identificarea focarelor epidemice, controlul surselor de apă potabilă și al alimentelor reprezintă măsuri firești pentru prevenirea îmbolnăvirilor.

BIBLIOGRAFIE

1. Appleton H., Higgins P.G., Viruses and gastroenteritis in infants. (Letter). Lancet 1975;i:1297.
2. Madeley C.R., Cosgrove B.P., 28 nm particles in faeces in infantile gastroenteritis. Lancet 1975;6:451-452.
3. Kapoor A., Li L., Victoria J., Oderinde B., Mason C., Pandey P., Zaidi S.Z., Delwart E., Multiple novel astrovirus species in human stool. J Gen Virol 2009;90:2965-2972. doi: 10.1099/vir.0.014449-0
4. Bosch A., Pintó R.M., Guix S., Human Astroviruses. Clin Microbiol Rev 2014 Oct;27(4)1048-1074; doi: 10.1128/CMR.00013-14.
5. Koopmans M.P., Bijen M.H., Monroe S.S., Vinje J., Age-stratified seroprevalence of neutralizing antibodies to astrovirus types 1 to 7 in humans in The Netherlands. Clin Diagn Lab Immunol 1998;5:33-37.
6. Méndez-Toss M., Griffin D.D., Calva J., et al, Prevalence and Genetic Diversity of Human Astroviruses in Mexican Children with Symptomatic and Asymptomatic Infections. J Clin Microbiol 2004;42:151-157. doi: 10.1128/JCM.42.1.151-157.2004.

7. Johnson C., Hargest V., Cortez V., Meliopoulos V.A., Schultz-Cherry S., Astrovirus Pathogenesis. Viruses 2017;9(1):22. Published 2017 Jan 22. doi: 10.3390/v9010022.
8. Khamrin P., Dey S.K., et al, Evaluation of a rapid immunochromatography strip test for detection of astrovirus in stool specimens. J Trop Pediatr 2010 Apr;56(2):129-31.
9. Bjorkholm M., Celsing F., Runarsson G., Waldenstrom J., Successful intravenous immunoglobulin therapy for severe and persistent astrovirus gastroenteritis after fludarabine treatment in a patient with Waldenstrom's macroglobulinemia. Int J Hematol 1995;62:117-120. 10.1016/0925-5710(95)00396-A.

ENTEROCOLITA CU FUNGI

Mihaela Cătălina Luca, Irina Ianache

Etiologie. Infecțiile fungice ale tractului gastrointestinal pot fi produse de diferite specii de ciuperci: *Aspergilus* spp., *Candida* spp., *Cryptococcus* spp., *Histoplasma* spp., *Paracoccidioides* spp., *Penicillium* spp., *Pneumocystis jirovecii, Scedosporium* spp. și ciuperci din clasa *Zygomycetes.*

Candida spp. sunt comensale ale tractului gastrointestinal. [1]. Există 80 de varietăți ale speciei Candida, cele mai patogene fiind *albicans* și *tropicalis.* Totuși, în ultimii ani a crescut numărul de cazuri în care au fost izolate specii de *Candida non-albicans,* inclusiv *C. glabrata.* [2]. *Candida albicans* este un comensal al mucoaselor digestive, bronșice și al mucoasei vaginale; mucoasa digestivă normală este capabilă să suporte populații saprofite mari de Candida, în comparație cu alte mucoase și cu tegumentele. Tractul gastrointestinal joacă un rol important în ciclul de viață al C. albicans, patogen care se adaptează foarte bine la variațiile de pH, oxigen, prezența nutrienților sau a bilei. O sursă exogenă de Candida albicans se întâlnește de obicei în candidoza sistemică, urmare a unui cateterism venos sau vezical. [3]

Cryptococcus spp. au fost izolate din excrementele de porumbei, iar *Scedosporium* spp. din mlaștini, iazuri, gunoi de grajd și sol. *Cryptococcus* spp. și *Aspergillus* spp. pot fi componente ale microbiotei colonice umane. Cele două ordine ale zygomycetelor, *Mucorales* și *Entomophthorales,* sunt prezente în substraturile organice, inclusiv în pâine, fructe, vegetale, sol și excrementele animale. [4]. *Histoplasma* spp., *Paracoccidioides* spp. și *Penicillium* spp. sunt prezente în sol în diferite zone ale lumii. *Histoplasma* spp. se găsesc în solul îmbogățit cu excremente de lilieci și de păsări. *Paracoccidioides* spp. sunt prezente în solul din țările central și sud-americane, între 23° Nord (sudul Mexicului) și 34,5° Nord (Argentina și Uruguay). [4]

Epidemiologie. Infecțiile fungice afectează în principal pacienții imunodeprimați. Incidența acestora a crescut semnificativ în ultimii ani, pe fondul utilizării tot mai frecvente a medicației imunosupresoare, chimioterapiei și a transplantului etc. [4]

Factorii de risc pentru infecțiile fungice la nivelul tractului intestinal includ neoplaziile, agenții imunosupresanți, chimioterapia, neutropenia, infecția HIV/SIDA, insuficiența renală, splenectomia, ciroza, malnutriția, diabetul zaharat etc. Exceptând cazurile de candidoză, aspergiloză și paracoccidioidomicoză, sexul masculin pare a fi mai frecvent afectat. [4]. Un factor favorizant al infecției fungice, în special cu Candida albicans, este utilizarea prelungită a antibioticelor, care favorizează proliferarea intestinală a Candidei albicans.

Patogenie. Afectarea gastrointestinală în infecțiile fungice apare fie direct prin invazie transmurală, fie în contextul infecțiilor diseminate.

În mod normal, celulele implicate în răspunsul imun înnăscut au la nivelul membranelor receptori solubili ce participă la procesul de eliminare a fungilor. Acești receptori (ex., lectina) și receptorii complementului detectează prezența fungilor sau a componentelor acestora și activează fagocitoza, respectiv factorii de transcripție care, la rândul lor, activează chemokinele și citokinele proinflamatorii. Receptorii solubili activează complementul și determină opsonizarea fungilor la receptorii complementului. Limfocitele Th 1 și 17 sunt activate și determină sinteza altor citokine, printre care IL-17A, IL-17F și IL-22, implicate în derularea răspunsului imun dobândit. [4-6]

Afectarea răspunsului imun înnăscut sau dobândit poate favoriza răspândirea infecțiilor fungice la nivelul tractului gastrointestinal. Afectarea IL-22 și a IL-23 determină înmulțirea fungilor la nivelul tractului gastrointestinal, în timp ce limfocitele Th1 și Th17 alterate scad rezistența gazdei la infecțiile fungice (alterarea receptorului A al IL-17 reduce activarea Th1). Astfel, imunodepresiile reprezintă un factor de risc major pentru infecțiile fungice la nivelul tractului gastrointestinal. [4-6]

Proteinazele aspartilate secretate de Candida (Saps) sunt factori de virulență importanți, implicați în aderența fungului la mucoase și invazia țesuturilor umane. Secreția activă mediată de toxinele fungice sau de substanțele toxin-like joacă un rol important în patogenia diareii post-antibiotice determinată de Candida spp. [7]

Manifestări clinice. Sunt variabile în funcție de agentul etiologic implicat. Excluzând mucormicoza și aspergiloza, la mai mult de jumătate din pacienții cu infecții fungice ale tractului gastrointestinal boala este diseminată. [4]. Indiferent de fungul implicat, manifestările clinice includ în general diaree, greață, vărsături, melenă, hemoragii, dureri abdomi-

nale și febră. La pacienții imunodeprimați pot apărea manifestări atipice care ridică probleme de diagnostic. [8]

Esofagul și colonul sunt segmente ale tractului digestiv frecvent afectate de candidoză. Gradul de implicare a colonului în infecțiile fungice variază în funcție de tipul de fung. Paracoccidioidomicoza și histoplasmoza sunt printre cele mai frecvente infecții ale colonului cauzate de ciuperci. Penicilinoza, mucormicoza, pneumocistoza și scedosporioza colonică sunt rare. [9]. În criptococoza diseminată sau pulmonară, afectarea colonului este prezentă în aproximativ 17% din cazuri. [4]. Durerea abdominală este cel mai frecvent simptom al mucormicozei și aspergilozei colonice. [1,10-15]. Diareea este un simptom prezent frecvent în paracoccidioidomicoză și candidoză. [1,12-21]. Histoplasmoza și penicilinoza colonică au ca simptome predominante diareea, durerea abdominală și febra. Abcesul perianal este caracteristic colitei cu Cryptococcus. [13-19]

Leziunile identificate cel mai frecvent la nivelul colonului în infecțiile fungice sunt reprezentate de ulcere, eroziuni/inflamații ale mucoasei, pseudomembrane, polipi, abcese rectale sau stricturi. Ulcerele se formează în toate cazurile de aspergiloză și penicilinoză colonică, frecvent în histoplasmoză, paracoccidioidomicoză și candidoză colonică, respectiv în scedosporioză. Criptococoza colonică se asociază deseori cu polipi sau mase la nivelul colonului, dar poate prezenta și manifestări atipice, de tipul abceselor rectale sau stricturilor. Polipii la nivelul colonului au fost descriși și în histoplasmoză. [4]

Localizarea infecției la nivelul colonului variază, de asemenea, în funcție de agentul etiologic implicat. Colonul ascendent este afectat în histoplasmoză, penicilinoză și zygomicoză. Leziunile la nivelul rectului se formează în caz de histoplasmoză, candidoză și mucormicoză, în timp ce zona perirectală este afectată în caz de criptococoză. Leziuni difuze la nivelul colonului au fost descrise în paracoccidioidomicoză, pneumocistoză și scedosporidioză. [4]

Candida albicans. Stomatita și esofagita micotică sunt considerate cele mai frecvente manifestări ale infecției cu Candida la nivelul tractului digestiv, în timp ce enterocolita a fost asociată deseori cu administrarea de antibiotice. [7]. Candidoza intestinală este importantă, nu numai prin tulburările digestive pe care le produce, dar și prin incidența din ce în ce mai crescută, în ultimii ani, a candidozei sistemice, cu punct de plecare intestinal. Diagnosticul diareii cu Candida spp. s-a stabilit pe baza identificării unei concentrații de patogen mai mare de 10^5 UFC/ml în scaun. [7]

Tranzitul intestinal este accelerat, cu scaune numeroase, în cantitate mică. Diareea de tip secretor este caracterizată prin durată prelungită, însoțită de dureri abdominale și crampe. Este fără sânge, mucus, febră, greață sau vărsături. [22]. Sunt afectați în mod special copiii mici distrofici, adulții cu boli cronice consumptive, dar și copiii și adulții ce au primit tratament antibiotic sau corticoterapie. [23]

La sugar, la tulburările digestive se asociază candidoza bucală. La nou-născut candidoza intestinală se însoțește de eritem fesier, care dispare după vindecarea candidozei. La nou-născut și prematur, candidoza digestivă apare prin contaminare din surse exogene și are riscul de perforație intestinală sau enterocolită necrozantă. [24]. La copilul mare și adult sursa de infecție este endogenă.

De regulă, la nou-născut, Candida face parte din flora normală a tubului digestiv. Prezența de levuri în flora bucofaringiană este urmarea contaminării nou-născutului cu Candida albicans de către personalul de îngrijire din maternitate, fie purtători de Candida albicans, fie transmiterea fungului din leziuni cutaneomucoase candidozice ale unor nou-născuți. Este admisă și contaminarea directă de pe piele, între doi nou-născuți din maternitate. Contaminarea materno-vaginală este mai rară. Candidoza intestinală a nou-născutului este, de obicei, asociată cu candidoza bucală (muguet). Muguet-ul este un semn evocator al etiologiei candidozice a tulburărilor digestive: vărsături, inapetență, diaree, malabsorbție, ultimele două apărând după primele două luni de viață.

Penicillium marneffei determină penicilinoza, una din cele mai frecvente infecții oportuniste la pacienții cu HIV din Asia, dar poate apărea și în alte condiții de imunodepresie (neoplazii hematologice, boli autoimune, malnutriție sau alte infecții). Afectează frecvent plamânii și ficatul, dar și tractul gastrointestinal. Diseminarea se realizează în câteva săptămâni, evoluția fiind deseori fatală. Răspunsul inflamator este de tip granulomatos, supurativ sau mixt. Leziunile evoluează progresiv, cu formare de necroză și liza macrofagelor, care eliberează fungi. [8]

Histoplasma capsulatum. Determină afectare gastrointestinală în peste 80% din cazurile cu infecție diseminată. Histologic determină infiltrate limfohistiocitare și noduli, la nivelul mucoasei și submucoasei, deseori asociind și leziuni ulceroase. [8]

Cryptococcus neoformans. Afectează frecvent gazdele imunodeprimate, dar afectarea tractului gastrointestinal este rară și apare întotdeauna în contextul infecțiilor diseminate, cu afectare de organe multiple (pulmonar, cerebral). Răspunsul inflamator depinde de statusul imun al gazdei, fiind de tip supurativ, necrozant sau inflamator, cu caracteristici granulomatoase. [8]

Pneumocystis jirovecii. Afectarea tractului gastrointestinal este frecventă la pacienții imunodeprimați (mai ales pacienți cu HIV, dar și în caz de transplant, neoplazii hematologice, corticoterapie sau tratament imunomodulator cu infliximab). Răspunsul inflamator este de tip granulomatos, cu numeroase infiltrate macrofagice și necroză. [8]

Mucormicoza gastrointestinală este rară, dar cu potențial fatal atunci când este prezentă (rate de mortalitate de până la 40-50%). Poate afecta

orice porțiune a tractului gastrointestinal, dar cele mai frecvente leziuni sunt la nivel gastric și colonic, unde determină ulcere de mari dimensiuni, cu margini neregulate, similare neoplaziilor. Determină, de asemenea, suprainfecții ale ulcerelor preexistente și poate genera infecții diseminate cu punct de plecare gastrointestinal. [8,25]. Leziunile determinate de *Mucor* spp. sunt similare celor identificate în aspergiloza gastrointestinală, ambele fiind infecții angioinvazive, cu formare de tromboze, infarcte și necroze. [8]

Basidiobolomycosis. Este un fung filamentos care poate afecta tractul gastrointestinal. Factorii de risc pentru acest patogen nu sunt cauzele obișnuite de imunosupresie, ci populația pediatrică, ulcerul peptic, diabetul zaharat, pica sau utilizarea agenților antagoniși ai receptorilor H2 și zonele endemice. Manifestările clinice mimează neoplaziile tractului gastrointestinal sau bolile inflamatorii intestinale cronice, cu formare de mase tumorale la nivelul colonului. [8]. *Basidiobolus* nu este angioinvaziv, iar răspunsul inflamator diferă de al mucormicozelor, fiind dominat de eozinofilie importantă și granuloame. [8]

Phaeohyphomycosis. Sunt saprofiți care se găsesc în sol sau lemn. Afectează gazdele imunodeprimate (neutropenici, receptori de transplant de organe solide sau măduvă osoasă), respectiv pe cei cu expunere profesională la praf/noroi/pământ (fermieri, grădinari etc.). Cele mai multe infecții se localizează la nivel subcutanat, afectarea gastrointestinală fiind rară, cel mai frecvent prin suprainfecția ulcerelor digestive preexistente. Răspunsul inflamator este mixt, cu neutrofile, granuloame sau ambele. [8]

Tratament. Amfotericina B este agentul etiologic cel mai des utilizat pentru tratamentul infecțiilor fungice de la nivelul tractului digestiv, exceptând candidoza și pneumocistoza. Pentru acestea se utilizează fluconazol sau caspofungin, respectiv trimetoprim-sulfametoxazol sau pentamidină. Unii autori susțin faptul că pneumocistoza extrapulmonară asociază rate crescute de rezistență la tratamentul antibiotic, fiind implicate tulpini diferite genetic de cele ce generează pneumonia. [4,26]. Terapia antifungică combinată și intervenția chirurgicală au fost folosite pentru a trata mucormicoza și aspergiloza gastrointestinală datorate angioinvaziei și infarctului. Cu toate acestea, prognosticul este încă rezervat în aceste cazuri, cu o mortalitate de până la 50%. [4,9,21]

BIBLIOGRAFIE

1. Duong T.A., Infection due to Penicillium marneffei, an emerging pathogen: review of 155 reported cases. Clin Infect Dis 1996;23:125-130.

2. Jimenez Rosales R., Ayuso Carrasco C.A.B., Ojeda Hinojosa M., The first reported case of colonic infection caused by Candida glabrata. Rev Esp Enferm Dig: Organo Oficial de la Sociedad Espanola de Patologia Digestiva 2019;111(8):648.
3. Kumamoto C.A., Inflammation and gastrointestinal Candida colonization. Curr Opin Microbiol 2011;14(4):386-91.
4. Praneenararat S., Fungal infection of the colon. Clin Exp Gastroenterol 2014;7:415-26.
5. Underhill D.M., Iliev I.D., The mycobiota: interactions between commensal fungi and the host immune system. Nat Rev Immunol 2014;14(6):405-16.
6. De Luca A., Zelante T., D'Angelo C., Zagarella S., Fallarino F., Spreca A., et al, IL-22 defines a novel immune pathway of antifungal resistance. Mucosal Immunol 2010;3(4):361-73.
7. Krause R., Schwab E., Bachhiesl D., Daxböck F., Wenisch C., Krejs G.J., et al, Role of Candida in Antibiotic-Associated Diarrhea. J Infect Dis 2001;184(8):1065-9.
8. Lamps L.W., Lai K.K., Milner D.A., Jr., Fungal infections of the gastrointestinal tract in the immunocompromised host: an update. Adv Anatom Pathol 2014;21(4):217-27.
9. Andres L.A., Ford R., Wilcox R.M., Necrotizing colitis caused by systemic aspergillosis in a burn patient. J Burn Care Res 2007;28(6):918-921.
10. Prescott R.J., Harris M., Banerjee S.S., Fungal infections of the small and large intestine. J Clin Pathol 1992;45:806-811. PMC free article. PubMed. Google Scholar.
11. Almyroudis N.G., Sutton D.A., Linden P., Rinaldi M.G., Fung J., Kusne S., Zygomycosis in solid organ transplant recipients in a tertiary transplant center and review of the literature. Am J Transplant 2006;6:23652374. PubMed. Google Scholar.
12. Finn S., Bond J., McCarthy D., Sheahan K., Quinn C., Angioinvasive aspergillosis presenting as neutropenic colitis. Histopathology 2006;49(4):440-441. PubMed. Google Scholar.
13. Lin D., Kamili Q., Lai S., Musher D.M., Hamill R., Cerebral Scedosporium apiospermum infection presenting with intestinal manifestations. Infection 2013;41(3):723-726. PubMed.
14. Marr K.A., Patterson T., Denning D., Aspergillosis. Pathogenesis, clinical manifestations, and therapy. Infect Dis Clin North Am 2002;16:875-894.vi.
15. Summerbell R.C., Krajden S., Kane J., Potted plants in hospitals as reservoirs of pathogenic fungi. Mycopathologia 1989 Apr;106(1):13-22.
16. Praneenararat S., The first reported case of colonic infection caused by Candida tropicalis and a review of the literature. Case Rep Gastroenterol 2014;8:199-205.
17. Chojniak R., Costa Vieira R.A., Lopes A., et al, Intestinal paracoccidioidomycosis simulating colon cancer. Rev Soc Bras Med Trop 2000;33:309-312. PubMed. Google Scholar.
18. Bravo E.A., Zegarra A.J., Piscoya A., et al, Chronic diarrhea and pancolitis caused by paracoccidioidomycosis: case report. Case Report Med 2010;2010:140505.
19. Benard G., Costa A.N., Leopércio A.P., Vicentini A.P., Kono A., Shikanai-Yasuda M.A., Chronic paracoccidioidomycosis of the intestine as single organ involvement points to an alternative pathogenesis of the mycosis. Mycopathologia 2013;176(5-6):353-357. PubMed.
20. De Luca A., Zelante T., D'Angelo C., et al, IL-22 defines a novel immune pathway of antifungal resistance. Mucosal Immunol 2010;3(4):361-373.
21. Underhill D.M., Iliev I.D., The mycobiota: interactions between commensal fungi and the host immune system. Nat Rev Immunol 2014;14(6):405-416.
22. Levine J., Dykoski R.K., Janoff E.N., Candida-associated diarrhea: a syndrome in search of credibility. Clin Infec Dis: an Official Publication of the Infectious Diseases Society of America 1995;21(4):881-6.
23. Golăescu M., Diagnosticul şi tratamentul micozelor profunde. Edit. Medicală, Bucureşti, 1979.
24. Parra-Herran C.E., Pelaez L., Sola J.E., Urbiztondo A.K., Rodriguez M.M., Intestinal candidiasis: an uncommon cause of necrotizing enterocolitis (NEC) in neonates. Fetal Pediatr Pathol 2010;29(3):172-80.
25. Roden M.M., Zaoutis T.E., Buchanan W.L., et al, Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. Clin Infect Dis 2005;41:634-653.
26. Ng V.L., Yajko D.M., Hadley W.K., Extrapulmonary pneumocystosis. Clin Microbiol Rev 1997;10(3):401-18.

ENTEROCOLITA CU PROTOZOARE

ENTEROCOLITA CU GIARDIA

Mihaela Cătălina Luca

Giardiaza (lambliaza) este cea mai frecventă infecție produsă de un protozoar la om. [1]. Infecția poate fi asimptomatică sau manifestă clinic cu diaree acută, autolimitată sau cronică. [2]

Giardia lamblia (Lamblia intestinalis, Giardia intestinalis) se prezintă sub două forme: trofozoit și chist. Trofozoitul are un aspect piriform, dimensiuni de 9-12 µm/5-15 µm, doi nuclei și opt flageli, care îi permit să se deplaseze cu ușurință. Chisturile sunt de dimensiuni mai mici, 8-12 µm/ 7-10 µm. Reprezintă forma infectantă a parazitului și rezistă în mediul extern umed, cald sau rece, până la 12 săptămâni. [2-5]

Epidemiologie. Giardiaza este o boală ubicuitară, mai frecventă în țările subdezvoltate, cu condiții de viață insalubre și fără instalații de tratare a apei. Majoritatea cazurilor survin în lunile de vară sau toamna devreme. [6]. Se consideră că 4-7% din populația globului este infectată cu Giardia. [2]. Rezervorul de infecție este în principal omul, dar și animalele domestice și sălbatice (Giardia umană este similară cu speciile care parazitează mamiferele). [2]

Calea de transmitere a parazitului este fecal-orală, direct sau indirect, prin intermediul apei și alimentelor contaminate. Muștele, dar și curenții de aer pot fi un vector pentru chisturi. Mai puțin de 10 chisturi pot determina infecția. [3,5,7]

Patogenie. Chisturile ingerate eliberează în duoden trofozoiți, care se atașează de microvilii celulelor epiteliale de la nivelul duodenului și jejunului, unde se maturează și se multiplică. De aici pot migra și în căile biliare. [2]. Mecanismele de producere a diareii sunt parțial cunoscute. Trofozoiții acționează asupra mucoasei intestinale atât direct, lezând *„marginea în perie"* a vilozităților până la atrofie, cât și indirect, prin intermediul unor citokine. La lezarea mucoasei intestinale contribuie și toxinele și enzimele elaborate de parazit. [2]. Leziunile au grade diferite de severitate, în funcție de patogenitatea tulpinii de Giardia și intensitatea răspunsului imun al gazdei.

Manifestări clinice. Perioada de incubație este de 1-3 săptămâni. Până la 75% din persoanele infectate sunt asimptomatice. Infecțiile simp-

tomatice sunt mai frecvente la copii. Debutul este de obicei insidios, cu scaune diareice, grețuri, dureri abdominale, flatulență. Inițial scaunele sunt semilegate sau apoase, apoi steatoreice și urât mirositoare. Diareea poate fi continuă sau intermitentă. Alte simptome includ anorexie, vărsături, epigastralgii, dureri în hipocondrul drept, balonare. [7,8]. Febra este rar prezentă și de mică amplitudine. Pot fi prezente și manifestări extradigestive: cefalee, astenie fizică și intelectuală, nervozitate, somnolență, insomnie, manifestări alergice (urticarie, eritem polimorf, bronșită spastică etc.). [2]. În general, acuzele se remit în 2-4 săptămâni. [9]. În unele cazuri diareea devine cronică, cu scaune diareice alternând cu scaune de aspect normal și/sau constipație, alterarea stării generale, epigastralgii, dureri abdominale difuze, scădere ponderală. Scaunele diareice sunt fetide, grăsoase, gălbui. [2]. În caz de diaree cronică poate să apară, în special la copii, un sindrom de malabsorbție intestinală prin perturbarea absorbției grăsimilor, proteinelor și glucidelor. [2]. În giardiază, simptomele variază în funcție de mai mulți factori, cum ar fi vârsta pacientului, încărcătura de paraziți, virulența parazitului și răspunsul imun al gazdei. Simptomele sunt mai severe și persistente la copii și la persoanele cu imunodeficiențe și mai puțin severe în cazul reinfecțiilor. [9]

Diagnostic. Diagnosticul de diaree cu Giardia este confirmat prin detectarea chisturilor (mai rar a trofozoiților) în materiile fecale prin examinare microscopică. Trofozoiții pot fi detectați în lichidul duodenal sau biopsia jejunală. [2]. Deoarece paraziții sunt eliminați la intervale neregulate, examinarea unei singure probe de scaun are sensibilitate de până la 75%; sensibilitatea crește până la peste 90% dacă se colectează câte 3 probe de scaun la 2-3 zile. După infectare, timp de aproximativ 3 săptămâni parazitul nu este prezent în scaun, iar după cronicizarea infecției prezența sa devine intermitentă. [2]. Alte teste care pot fi efectuate sunt ELISA și contraimunoelectroforeza pentru detectarea anticorpilor de tip IgG și IgM în sânge și a antigenelor de Giardia în scaun. Ac de tip IgM apar precoce și persistă timp de câteva săptămâni. Ac de tip IgG persistă timp de luni sau ani după infecție și nu permit diferențierea între o infecție prezentă și una anamnestică. PCR și endoscopia cu biopsie duodenală sunt utile când simptomele sunt prezente și parazitul nu se găsește în materiile fecale. [2,11,12]

Tratament. Metronidazol 15 mg/kg/zi (maxim 750 mg/zi) oral, în 3 doze, pentru 5 sau 10 zile; Tinidazol 50 mg/kg (maxim 2 g) oral, doză unică; Nitazoxanidă 7,5 mg/kg oral, 2/zi, 3 zile; Albendazol 10-15 mg/kg (maxim 400 mg) oral, 1/zi, 5 zile; Mebendazol 100 mg oral, 2/zi, 3 zile; Paromomicină (în trimestrele 2 și 3 de sarcină), 10 mg/kg (maxim 500 mg) oral, 3/zi, 10 zile; Furazolidon 2 mg/kg (maxim 100 mg) oral, 4/zi, 7 zile. [13,14,15,16]

BIBLIOGRAFIE

1. Leung A.K., Giardiasis. In Leung A.K. (ed.), Common Problems in Ambulatory Pediatrics: Specific Clinical Problems, Vol. 2. Nova Science Publishers, Inc. New York, 2011, p. 39-42.
2. Zanc V., Parazitologie clinică – Protozoare. Edit. Sincron, 2001, p. 137-163.
3. Daly E.R., Roy S.J., Blaney D.D., Manning J.S., Hill V.R., Xiao L., et al, Outbreak of giardiasis associated with a community drinking-water source. Epidemiol Infect 2010;138(4):491-500. http://dx.doi.org/10.1017/S0950268809990744. PMID: 19751538.
4. Einarsson E., Ma'ayeh S., Svärd S.G., An up-date on Giardia and giardiasis. Curr Opin Microbiol 2016;34:47-52.
5. Zahedi A., Field D., Ryan U., Molecular typing of Giardia duodenalis in humans in Queensland – first report of Assemblage E. Parasitology 2017;144(9):1154-61. http://dx.doi.org/10.1017/S0031182017000439. PMID: 28482937.
6. Giardia intestinalis (formerly Giardia lamblia and Giardia duodenalis) infections. Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases, 31st ed. 2018;352-5.
7. Adam R.D., Biology of Giardia lamblia. Clin Microbiol Rev 2001;14(3):447-75. http://dx.doi.org/10.1128/CMR.14.3.447-475.2001. PMID: 11432808.
8. Pietrzak A., Chodorowska G., Urban J., Bogucka V., Dybiec E., Cutaneous manifestation of giardiasis – case report. Ann Agric Environ Med 2005;12(2): 299-303. PMID: 16457489.
9. Lebwohl B., Deckelbaum R.J., Green P.H., Giardiasis. Gastrointest Endosc 2003;57(7):906-13. http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5107(03)70028-5. PMID: 12776040.
10. Fink M.Y., Singer S.M., The intersection of immune responses, microbiota, and pathogenesis in giardiasis. Trends Parasitol 2017;33(11):901-13. http://dx.doi.org/10.1016/j.pt.2017.08.001. PMID: 28830665.
11. Kalyoussef S., Goldman D., Giardiasis and cryptosporidiosis. Pediatr Rev 2010;31(2):81-2.
12. Soares R., Tasca T., Giardiasis: An update review on sensitivity and specificity of methods for laboratorial diagnosis. J Microbiol Methods 2016;129:98-102. http://dx.doi.org/10.1016/j.mimet.2016.08.017. PMID: 27546714.
13. Bartelt L.A., Giardiasis: Treatment and prevention. In Post T.W. (ed.), UpToDate. Waltham, MA. Accessed on March 15, 2019.
14. Robertson L.J., Hanevik K., Escobedo A.A., Mørch K., Langeland N., Giardiasis – why do the symptoms sometimes never stop? Trends Parasitol 2010;26(2):75-82.
15. Carter E.R., Nabarro L.E., Hedley L., Chiodini P.L., Nitroimidazole refractory giardiasis: A growing problem requiring rational solutions. Clin Microbiol Infect 2018;24(1):37-42. http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2017.05.028. PMID: 28624613.
16. Escobedo A.A., Almirall P., González-Fraile E., Ballesteros J., Efficacy of mebendazole in paediatric patients with giardiasis: A systematic review and meta-analysis. Acta Trop 2018;188:50-7. http://dx.doi.org/10.1016/j.actatropica.2018.08.001. PMID: 30092225.

ENTEROCOLITA CU CRYPTOSPORIDIUM

Mihaela Cătălina Luca

Cryptosporidium este un protozoar intracelular, identificat pentru prima oară în anul 1907 de Tyzzer, la un șoarece de laborator. [1,2]. Sunt mai mult de 20 de specii de Cryptosporidium care infectează peste 150 de specii de mamifere, păsări, reptile și pești. [2,3]. La om, *C. hominis* și *C.*

parvum sunt implicate în peste 90% din cazurile de criptosporidioză și rar *C. canis, C. felis, C. muris, C. meleagridis*. [3]

Primele cazuri de criptosporidioză umană au fost raportate în 1976 la pacienții cu diaree severă, iar în anii '80 la pacienții cu SIDA. [4,5]. Cryptosporidium se prezintă sub două forme: trofozoid (forma vegetativă) și oochist. Trofozoidul, ovalar sau sferic, are dimensiuni de 2-6 μm, iar oochistul 4-5 μm. Oochistul conține patru sporozoiți. Evoluția naturală a parazitului are loc în celulele epiteliale intestinale. Omul se infectează în urma ingerării de oochisturi. Sporozoiții eliberați din oochisturi invadează celulele epiteliale, unde își continuă ciclul biologic și multiplicarea, cu invadarea altor celule epiteliale intestinale. [2]

Epidemiologie. Criptosporidioza este prezentă în întreaga lume și face parte din primele 5 cauze de diaree infecțioasă la nivel planetar. [2]. Este prezentă sub forma unor cazuri izolate sau epidemii. Cea mai mare epidemie a avut loc în anul 1993 (martie-aprilie) în Milwaukee, Wisconsin, SUA. Epidemia a afectat 403 000 de persoane, care au consumat apă provenită de la rețeaua locală de alimentare, ce conținea oochisturi de Cryptosporidium. [1,2]. Infectarea apei s-a produs datorită unei defecțiuni la una din cele două stații locale de tratare a apei provenite din lacul Michigan. [3,1]. Contaminarea lacului cu oochisturi de Cryptosporidium s-a făcut de la abatoare, canalizări și vitele care se adăpau în cele 2 râuri care se varsă în acest lac. [1]

Rezervorul și principala sursă de infecție pentru om sunt reprezentate de animalele domestice (bovine, porcine, câini, pisici etc.) sau sălbatice (în principal rozătoare). Oochisturile rezistă în mediul extern, în funcție de condiții, până la 18 luni. Transmiterea oochisturilor se poate face direct, de la animale la om și de la om la om (frecvent), sau indirect, prin alimente și apa din lacuri, piscine sau chiar apa potabilă (oochisturile nu sunt distruse prin clorinarea apei de băut sau a apei din piscine). [2,11]. Pentru C. parvum, doza medie infectantă este de 132 de oochisturi (voluntari adulți, sănătoși), dar poate fi și de 1-5 oochisturi. Boala este prezentă mai frecvent la copiii mici și persoanele imunocompromise. Copiii mari și adulții prezintă un grad de rezistență la infecție datorită unei imunități parțial protectoare căpătate prin infecții repetate în timp.

Prevalența variază în funcție de climă și nivelul de dezvoltare socio-economică de la 0,1-2% din diareile infecțioase în țările dezvoltate cu climă rece sau temperată, până la 10% în țările în curs de dezvoltare cu climă caldă.

Criptosporidioza se caracterizează prin: diaree apoasă, uneori în cantitate mare și prelungită, dureri abdominale, greață, vărsături, febră. Uneori apar simptome nespecifice: mialgii, slăbiciune musculară, stare

generală de rău. Severitatea și durata infecției țin de o serie de factori legați de parazit și de gazdă. La pacienții imunocompetenți boala este autolimitată, tranzitorie (2-3 săptămâni). Pacienții imunocompromiși fac o formă de boală severă, cu mortalitate ridicată. [9]

Enterocolita cu C. hominis se manifestă cu diaree, greață, vărsături și stare de rău, iar cu C. parvum numai cu diaree. Infecția cu C. hominis se însoțește și de dureri articulare, dureri oculare, cefalee recurentă, fatigabilitate, care nu au fost raportate în cazul infecției cu C. parvum. Infecțiile cu C. meleagridis, C. cuniculus, C. felis și C. canis sunt rar prezente la om.

Patogenie. Mecanismele patogenice de producere a diareii sunt cunoscute parțial. Cryptosporidium poate afecta întreg tractul digestiv sau numai unele segmente ale sale: esofag, stomac, intestin subțire, colon, sigmoid. Poate afecta și căile biliare, vezica biliară sau ductul pancreatic. Întinderea infecției, dar și gravitatea manifestărilor clinice depind de calitatea sistemului imun al persoanei afectate. [2]. Paraziții se localizează intracelular, sub membrana apicală a celulelor epiteliale intestinale. Diareea este urmarea dereglării pompei ionice celulare printr-un mecanism enterotoxic, dar și prin acțiunea locală a unor prostaglandine care perturbă transportul de sodiu legat de glucoză în enterocite. Concomitent apare și un sindrom de malabsorbție, care accentuează tulburările digestive. [2]. Imunitatea celulară (în principal) și cea umorală intervin în limitarea infecției și modul de evoluție a bolii. CD4, limfocitele T și interferonul γ au rol în prevenirea infecției și reducerea duratei bolii (CD4) și a severității (interferonul γ). [2]

Manifestări clinice. Incubația este de 2-10 zile. Debutul este brusc. Manifestările clinice constau în diaree apoasă, abundentă, scaune de aspect brun-verzui, cu mucus, crampe sau dureri abdominale, flatulență. La această simptomatologie constant prezentă se pot asocia febră (moderată sau subfebră), mialgii, greață, varsături. La persoanele imunocompetente simptomatologia persistă timp de 1-2 săptămâni, rareori mai mult. [2]. După dispariția diareii, oochisturile se pot elimina până la 50 de zile. La persoanele cu deficite imune diareea se poate manifesta sever (până la 10-15 litri de scaune lichide/zi, la pacienții cu SIDA). La aceste persoane boala se poate croniciza, simptomatologia persistând o lungă perioadă de timp, cu scădere progresivă în greutate și posibilă apariție a unor complicații locale (colangită, pancreatită) sau extradigestive (pneumonie). [10]

Diagnostic. Confirmarea diagnosticului se face prin detectarea oochisturilor în scaun prin examen microscopic al frotiurilor colorate prin

metoda Ziehl-Neelsen modificată. Alternativa o reprezintă metodele de evidențiere a antigenului oochistului, prin analizele imunologice enzimatice (EIA) sau analizele fluxului lateral imunocromatografic (ICLF). Reacțiile pozitive trebuie confirmate prin utilizarea testului de confirmare sau detectare a ADN-ului Cryptosporidium prin PCR. [12,13]. Anticorpii specifici de tip IgM și IgG apar în primele săptămâni de la infecție, cu un declin în decurs de săptămâni al celor de tip IgM și persistența variabilă a Ac IgG (aproximativ 1 an la persoanele infectate cu HIV). [2]

Tratament. În infecția cu Cryptosporidium nu există un tratament etiologic pe deplin eficient. Medicamentele folosite, cu efecte terapeutice parțiale, sunt Nitazoxanidă 0,5-2 g/zi, timp de 4 săptămâni, Azitromicină 1 000 mg, doză unică, Paromomicină 1,5-2 g/zi, timp de 14-21 de zile, Spiramicină 3 g/zi, timp de cel puțin 14 zile. La persoanele cu infecție HIV/SIDA refacerea imunității prin tratament antiretroviral are un efect benefic major asupra evoluției bolii. La pacienții imunocompetenți de obicei nu se efectuează tratament specific, ci doar simptomatic, pentru diminuarea acuzelor și evitarea deshidratării. Tratamentul etiologic este recomandat la pacienții imunodeprimați. [2]

BIBLIOGRAFIE

1. Slavin D., Cryptosporidium meleagridis (sp. nov.). J Comp Pathol 1955;65:262-266.
2. Zanc V., Parazitologie clinică – Protozooze. Edit. Sincron, 2001, p. 299-323.
3. Chalmers R.M., Davies A.P., Clinical cryptosporidiosis. Exp Parasitol 2010;124:138-146.
4. Karanis P., Kourenti C., Smith H., Waterborne transmission of protozoan parasites: a worldwide review of outbreaks and lessons learnt. J Water Health 2007;5:1-38.
5. Fayer R., Ungar B.L., Cryptosporidium spp. and cryptosporidiosis. Microbiol Rev 1986;50:458-483.
6. Mac Kenzie W.R., Hoxie N.J., Proctor M.E., Gradus M.S., Blair K.A., Peterson D.E., et al, A Massive Outbreak in Milwaukee of Cryptosporidium infection transmitted through the public water supply. N Engl J Med 1994;331(3):161-7.
7. Widerstrom M., Schonning C., Lilja M., Lebbad M., Ljung T., Allestam G., et al, Large outbreak of Cryptosporidium hominis infection transmitted through the public water supply, Sweden. Emerg Infect Dis 2014;20(4):581-9.
8. Corso P.S., Kramer M.H., Blair K.A., et al, Costs of Illness in the 1993 Waterborne Cryptosporidium Outbreak, Milwaukee, Wisconsin. Emerg Infect Dis 2003;9(4):426-431.
9. Chen X., Keithly J.S., Paya C.V., LaRusso N.F., Cryptosporidiosis. N Engl J Med 2002;346:1723-1731.
10. https://www.cdc.gov/parasites/crypto/general-info.html.
11. Cama V.A., Bern C., Roberts J., Cabrera L., Sterling C.R., Ortega Y., Gilman R.H., Xiao L., Cryptosporidium species and subtypes and clinical manifestations in children, Peru. Emerg Infect Dis 2008;14:1567-1574.
12. Chalmers R.M., Campbell B.M., Crouch N., Charlett A., Davies A.P., Comparison of diagnostic sensitivity and specificity of seven Cryptosporidium assays used in the UK. J Med Microbiol 2011;60:1598-1604.

ENTEROCOLITA CU ALTE PROTOZOARE

Irina Ianache, Emanoil Ceauşu

a) Enterocolita cu Sarcocystis

Sarcocystis este un protozoar parazit intracelular care afectează tractul digestiv și musculatura. Genul *Sarcocystis* este constituit din peste 120 de specii, prezente la un număr mare de mamifere, păsări și reptile. [1-3]

Indiferent de specie, ciclul biologic se desfășoară în două gazde. În mucoasa intestinală a gazdei definitive (carnivore) are loc reproducerea sexuată, iar în celulele endoteliale ale gazdei intermediare (ierbivore) are loc reproducerea (multiplicarea) asexuată a parazitului. [4]. La nivelul gazdei intermediare, sarcochisturile rezultate în urma multiplicării asexuate infectează mușchii. Gazda definitivă (carnivoră) ingeră mușchii cu sarcochisturi, se infectează și va elimina sporochisturile în mediu. [1,5]

Epidemiologie. Distribuția geografică a sarcocistozei intestinale la om este globală, cu excepția Africii și a Orientului Mijlociu, în ciuda consumului larg răspândit în aceste zone de carne crudă sau insuficient preparată termic. Infecția este mai frecventă în zonele tropicale și subtropicale, mai ales în Asia de Sud-Est și, în mod special, în Malaiezia. [1,3,6]

Patogenie. Două specii de Sarcocystis, *S. hominis* (carne de vită) și *S. suihominis* (carne de porc) sunt implicate în patologia umană, determinând apariția unei enterocolite acute. [1,3]. Pentru aceste specii, omul reprezintă gazda definitivă. La om, ciclul sexuat al parazitului are loc în zona subepitelială a intestinului, producând leziuni de enterită eozinofilică și/sau necroze. Sporochisturile rezultate în urma ciclului evolutiv ajung în lumenul intestinal, de unde sunt eliminate, odată cu materiile fecale, în mediul extern. [4]

Manifestări clinice. Debutul este brusc, la aproximativ 48 de ore de la ingestia alimentelor contaminate. [3]. Manifestările clinice din perioada de stare includ greață, vărsături, dureri și distensie abdominală, apetit scăzut, balonare, tahicardie, tahipnee, febră și diaree apoasă. Diaree este acută, uneori severă (necrozantă), sau prelungită. Severitatea afecțiunii este influențată de specie și de numărul de sarcochisturi ingerate. [1,3]. Reinfecțiile sunt posibile în absența imunității postinfecțioase.

Diagnostic. Se stabilește pe baza manifestărilor clinice de enterocolită și a istoricului de consum de carne insuficient preparată termic. Pentru confirmare este necesară identificarea oochisturilor sau sporochisturilor în probele recoltate din materiile fecale, prin examinarea microscopică a probelor proaspete sau preparate cu diverse soluții. Exa-

minarea probelor de biopsie sau a pieselor chirurgicale poate orienta diagnosticul în cazurile cu probe negative din materiile fecale. [1,6]

Profilaxie. Se bazează pe prepararea corectă a alimentelor pe bază de carne, respectiv metode de prevenție a contaminării surselor de apă potabilă și evitarea consumului de apă sau alimente cu risc de a fi contaminate. [1]

I. Enterocolita cu Sarcocystis hominis – Sarcocystis hominis este prezent la bovine și accidental la om. Deși răspândirea geografică este universală, nu au fost raportate cazuri din America și Canada. [7]

Sporochisturile ingerate de bovine eliberează sporozoiți, care parazitează celulele endoteliale vasculare, în principal la nivel hepatic, unde își continuă ciclul evolutiv până la stadiul de merozoiți. Aceștia părăsesc celula, distrugând-o, și se localizează în musculatura striată și netedă sub formă de sarcochist. [4]. Ingerat de om, sarcochistul eliberează la nivelul intestinului merozoiți, care își continuă aici ciclul evolutiv (sexuat) trecând prin stadiile de oochist și sporochist. Sporochisturile sunt eliberate odată cu materiile fecale în mediul extern. Ingerate de bovine, ciclul se reia. [4]

În majoritatea cazurilor, infecția la om este asimptomatică. În cazul în care se exprimă clinic, manifestările constau în scaune diareice (uneori cu sânge), grețuri, colici abdominale, cu o durată de până la 10 zile, uneori mai mult. [4]. Evoluția este autolimitată.

Profilaxia constă în consumul de carne de vită bine preparată termic.

II. Enterocolita cu Sarcocystis suihominis – Sarcocystis suihominis este prezent la suine și accidental la om. A fost identificat la porcii din Europa, India și Japonia. Gazda definitivă este reprezentată de om și primate.

Ciclul evolutiv este asemnănător cu al Sarcocystis hominis, singura deosebire fiind gazda intermediară, care în acest caz este porcul. [4]

Omul se infectează consumând carne de porc insuficient preparată termic.

Incubația este de 6-12 ore. Manifestările clinice (vărsături, scaune diareice, stare generală modificată) sunt de scurtă durată (12-24 de ore). [4]. Evoluția este spontan favorabilă.

Profilaxia constă în consumul de carne de porc bine preparată termic.

b) Enterocolita cu Isospora belli

Isospora belli este un protozoar unicelular, obligatoriu intracelular, cu habitat intestinal. Ciclul evolutiv se desfășoară în celula epitelială intestinală (faza asexuată – schizogonia) și în lumeul intestinal (faza sexuată – sporogonia). Ciclul evolutiv se încheie cu formarea unui oochist, eliminat odată cu materiile fecale în mediul înconjurător, unde rămâne viabil mai multe luni de zile. [4,8]

Isospora belli afectează și persoane imunocompetente, dar mai ales pacienții imunodeprimați (infecție HIV/SIDA, neoplazii, transplant de organe, corticoterapie etc.). În caz de infecție cu HIV, infecția cu Isospora belli este mai frecventă la pacienții cu limfocite CD4 <200/µl, dar incidența a scăzut semnificativ odată cu introducerea tratamentului antiretroviral. [9]. Alți factori de risc descriși în literatură sunt igiena precară, malnutriția, alcoolismul cronic sau alte infecții, precum febra Dengue. [8]. În țările dezvoltate, parazitul a fost izolat frecvent la imigranții sau la turiștii care se întorc din zonele endemice (diareea călătorului). [10]

Epidemiologie. Infecția cu Isospora belli, prezentă pe întreg globul, este mai frecventă în zonele cu climă caldă (tropicale și subtropicale). Boala este prezentă sub forma unor cazuri izolate și rar sub formă de focare epidemice. Prevalența infecției este subestimată în condițiile în care această etiologie este rar luată în considerare pentru stabilirea etiologiei infecțiilor intestinale, mai ales în țările în curs de dezvoltare. [11]

Rezervorul și sursa de infecție sunt animalele (câini, pisici, porci) și oamenii. Transmiterea oochisturilor eliminate odată cu materiile fecale se face prin intermediul apei și al alimentelor contaminate. [3]

Patogenie. Ingestia oochisturilor sporulate determină eliberarea de sporozoiți în porțiunea proximală a intestinului subțire. Aceștia pătrund în celulele epiteliale de la nivelul criptelor, până la vârful microvililor. [4,12]. Aici sporozoiții evoluează în trofozoiți, iar aceștia în merozoiți. Merozoiții distrug celula parazitată, invadează alte celule epiteliale și ciclul evolutiv se repetă, cu distrugerea a noi și noi celule. După mai multe cicluri apar gameții feminini și masculini, cu formarea în final a oochisturilor, ce se vor elimina în exterior prin materiile fecale. Apariția sau nu a bolii, dar și severitatea acesteia depind și de capacitatea sistemului imun al gazdei. [4]. La persoanele cu infecție HIV/SIDA, parazitul poate fi prezent și la nivelul ganglionilor limfatici mezenterici, ficat și splină (prin migrarea sporozoiților care rămân dormanți sub formă de chisturi în țesuturile extraintestinale). [3,12]

Manifestări clinice. Manifestările clinice apar ca o consecință a invaziei parazitare, a inflamației mediate celular, dar și a proteinelor și oxidanților eliberați din mastocite. [3]

La pacienții imunocompetenți, infecția este deseori asimptomatică. Incubația este în medie de 6 zile. Debutul este brusc, cu vărsături, scaune diareice apoase, colici abdominale, febră moderată (rar), alterarea stării generale. Simptomatologia are o durată medie de 7-10 zile. Rar au fost descrise cazuri de diaree cronică, persistentă timp de câțiva ani. [3,4]

La pacienții cu imunodepresie de diverse cauze, Isospora belli este un patogen oportunist, infecția având evoluție clinică mai severă (diaree trenantă, colită hemoragică), cu potențial risc vital și uneori chiar diseminare extraintestinală (colangiopatie, colecistită alitiazică, artrită reactivă).

[3,8,10,13]. La acești pacienți și uneori la copii, evoluția bolii este prelungită. Alte cazuri prezintă recăderi repetate în timp. [4]. În cazurile cu evoluție prelungită și/sau recăderi repetate, sindromul de malabsorbție și scăderea ponderală sunt prezente. [4,12]

Diagnostic. Evidențierea oochisturilor în scaun se face prin metode speciale de concentrare (sucroză, formol) și colorare prin metoda Ziehl-Neelson modificată sau metoda Kimyon. [4]. Se recomandă recoltarea a mai multor probe din materiile fecale, deoarece oochisturile sunt eliberate cu intermitență și în număr redus. Se preferă probele umede/proaspete sau concentrate, în defavoarea celor cu fixare permanentă, deoarece oochisturile sunt dificil de evidențiat în probele fixe. [3]

Parazitul poate fi evidențiat și în lichidul recoltat de la nivelul duodenului sau intestinului subțire. Hemoleucograma prezintă în 50% din cazuri hipereozinofilie. Prezența cristalelor Charcot-Leyden în materiile fecale este sugestivă pentru infecția cu Isospora belli, acestea nefiind întâlnite în alte infecții parazitare. În anumite cazuri, este necesară biopsia intestinală pentru stabilirea diagnosticului. Au fost raportate numeroase cazuri de infecție acută cu examen microscopic negativ și biopsie intestinală pozitivă. În ultimii ani au fost dezvoltate teste moleculare pentru diagnosticul isosporidiozei. Nu sunt efectuate de rutină și sunt încă necesare studii pentru a demonstra eficacitatea acestora. [3,9]

Diagnostic diferențial. Se realizează cu afecțiunile ce determină diaree cronică, scădere ponderală și malabsorbție, incluzând giardiaza, criptosporidioza, capilarioza, strongiloidoza, sprue celiac (enteropatia glutenică) sau tropical, limfoame, tuberculoza intestinală, sindromul de ansă oarbă, tumori pancreatice, boala Whipple sau microsporidioze. [3]

Tratament. Persoanele imunocompetente nu necesită tratament. La aceste persoane, evoluția bolii este favorabilă în mod natural. Tratamentul este indicat la persoanele imunodeprimate și în cazurile cu evoluție prelungită și/sau cu recăderi. Se efectuează cu cotrimoxazol. Există mai multe scheme de tratament: cotrimoxazol 2 comprimate de 4 ori/zi, timp de 10 zile, apoi 2 comprimate de 2 ori/zi, timp de 21 de zile, sau cotrimoxazol 1 comprimat de 4 ori/zi, timp de 10 zile, apoi 1 comprimat de 2 ori/zi, timp de 21 de zile. La persoanele cu infecție HIV/SIDA, se recomandă continuarea tratamentului cu doze mai mici zilnice sau aceleași doze, dar la interval de 2 zile, pentru prevenirea recidivelor, frecvente la aceste persoane. [4]. În aceste cazuri, tratamentul poate fi continuat până la 2 ani de zile, cu monitorizare periodică, pentru a preveni mielotoxicitatea. [8]. Unii autori consideră că profilaxia secundară poate fi întreruptă dacă pacientul a avut nivelul limfocitelor CD4 >200/μl timp de cel puțin 6 luni sub tratament antiretroviral, dar această recomandare nu a fost demonstrată prin studii clinice. [3,9]. Restaurarea statusului imun sub tratament antiretroviral este esențială pentru managementul

terapeutic al isosporidiozei la pacienții cu infecție HIV. [11]. Deși rar, au fost descrise recidive la pacienții cu imunitate restaurată sub tratament antiretrovial (ART). Restaurarea parțială și întârziată a limfocitelor CD4 intestinale determină alterarea mecanismelor locale de apărare intestinală, permițând infecția persistentă sau reinfecțiile cu Isospora belli. Alte cauze ar putea fi malabsorbția medicației sau rezistența parazitului la cotrimoxazol (CTX). [9]

În caz de intoleranță la cotrimoxazol, se utilizează flurorochinolonele (ciprofloxacin), dar eficiența lor este limitată comparativ cu cea a CTX. Alte regimuri terapeutice recomandate includ pirimetamină-sulfadoxină și nitazoxanidă, sau diclazuril, roxitromicină, albendazol în combinație cu ornidazol, metronidazol, quinacrină sau furazolidon, dar datele despre eficacitatea acestora sunt limitate. [3,10]

Profilaxie. Consum de apă sigur potabilă și respectarea regulilor de igienă generală și personală (spălatul pe mâini).

c) Enterocolita cu Cyclospora cayetanensis

Cyclospora cayetanensis parazitează numai omul. Rolul altor animale ca gazdă intermediară sau rezervor este discutabil. Se prezintă sub formă de sporozoiți și oochisturi. [3, 14]

Epidemiologie. Parazitul este prezent în întreaga lume, fiind raportate atât cazuri sporadice, cât și epidemii. [3]. Prevalența infecției în țările dezvoltate din emisfera nordică este de 0,1-0,5% din populație. [4]. Infecția este endemică în zone tropicale și subtropicale, fiind favorizată de climatul umed. [14,15]. Susceptibilitatea la infecție variază în funcție de regiunea geografică: în țările industrializate receptivitatea este generală, în timp ce în zonele endemice, copiii mici și vârstnicii sunt mai susceptibili. Incidența este ridicată în sezonul de primăvară-vară. În țările dezvoltate, ciclosporidioza a fost diagnosticată la turiștii care se întorc din zonele endemice (diareea călătorului), dar și la imunodeprimați sau chiar imunocompetenți fără istoric de călătorii. [14]. Severitatea și durata simptomelor par să fie mai atenuate la persoanele cu infecții repetate, sugerând dezvoltarea unei imunități postinfecțioase. [3,14,16]

Rezervorul de paraziți și sursa de infecție sunt reprezentate de om, dar în zonele endemice parazitul a fost izolat și de la animale domestice (materii fecale de la găini, rațe, câini). Oochisturile au fost izolate și la crustaceele din apele contaminate. Transmiterea se face pe cale fecal-orală, prin consum de alimente (în general proaspete – zmeură, salată verde, măcriș, mazăre, busuioc etc.) contaminate cu oochisturi. [3]. Transmiterea de la om la om este puțin probabilă, datorită etapei de sporulare care se desfășoară în afara gazdei umane. [14,17]. Forma excretată nu este infecțioasă, dar capătă această proprietate în urma procesului de sporulare, care durează 7-15 zile în afara gazdei. Este rezistentă la dezinfectanții

utilizați uzual în industria alimentară și la diverși factori de mediu (îngheț). Factorii de risc pentru transmiterea infecției cuprind consumul de ape contaminate, condiții precare de igienă, respectiv prezența animalelor domestice în apropierea gospodăriilor. [3,14]

Patogenie. Parazitul se localizează intracelular, la nivelul intestinului subțire, în mod special la nivelul jejunului. La nivelul tractului intestinal, din oochisturi sunt eliberați sporozoiți, care invadează celulele epiteliale din intestinul subțire. Multiplicarea asexuată se realizează intracelular, fiind urmată de etapa de multiplicare sexuată, cu formare de macro- și microgametociți și invadarea altor celule. În urma fertilizării zigotul se transformă în oochist imatur, care va fi excretat prin materiile fecale. [3,15]. Mecanismul patogenic de producere a diareii este foarte probabil de tip neinvaziv. [4]. Examenul histopatologic este sugestiv pentru edem semnificativ la nivelul duodenului și oochisturi în aspiratul duodenal. Se observă inflamație acută moderată în lamina propria și uneori neutrofile. A fost descrisă și inflamația cronică difuză, respectiv un număr crescut de celule plasmatice în lamina propria. Modificările histopatologice ale țesutului epitelial includ vacuolizări focale la vârful vilozităților de la suprafața epiteliului, distrugerea marginii în perie și transformarea celulelor epiteliale din columnare în cuboidale. S-a observat atrofie parțială a vilozităților, moderat-severă, cu hiperplazia criptelor (vilozități teșite, cu lungime crescută). Nu s-au observat vacuole parazitare în probele de biopsie examinate. [14]

Manifestări clinice. Tabloul clinic este variabil, în funcție de vârstă și de gradul de endemicitate din regiunea geografică unde trăiește individul infectat. Infecțiile asimptomatice sunt mai frecvente la adulții din populațiile indigene din țările în curs de dezvoltare, dar au fost descrise inclusiv la pacienți cu infecție HIV. [3]

Infecția se manifestă clinic ca diaree persistentă, mai ales la pacienții imunodeprimați. Incubația este de 1-11 zile (în medie 7). Debutul este de cele mai multe ori brusc. [17]. Diareea poate fi precedată de un sindrom pseudogripal. Manifestările clinice constau în vărsături, scaune diareice profuze, persistente, apoase, colici abdominale, anorexie, flatulență, fatigabilitate, scădere ponderală, pierderea apetitului, mialgii și uneori febră. [3,14]. În general, este o afecțiune tratabilă, fără risc vital. [17]. Caracteristic pentru enterocolita cu Cyclospora este durata prelungită a bolii, uneori până la 8 săptămâni, și prezența recăderilor, indiferent de statusul imun al pacientului. [4,15]. Fatigabilitatea postinfecțioasă este marcată și de lungă durată. [3]

Severitatea infecției este mai mare la copiii mici și scade odată cu înaintarea în vârstă. Persoanele cu vârstă înaintată asociază, de asemenea, forme severe de boală. [14]

În zonele unde infecția este endemică, sunt mai frecvente formele asimptomatice. În zonele geografice unde Cyclospora nu este endemică, infecțiile sunt simptomatice aproape în toate cazurile, deseori cu forme severe de boală, mai ales la pacienții cu infecție HIV. [14]

Diagnostic. Investigația de rutină este evidențierea oochisturilor în scaun prin examen microscopic folosind colorația Ziehl-Neelsen modificată. Sunt necesare mai multe probe, recoltate la interval de 2-3 zile, deoarece excreția oochisturilor se realizează cu intermitență și în număr redus. Testele moleculare (PCR) se caracterizează prin sensibilitate mai mare comparativ cu examenele microscopice, având capacitatea de a detecta chiar și oochisturi în concentrații scăzute. Nu sunt disponibile în laboratoare pe scară largă și necesită validări suplimentare pentru a fi utilizate în practica curentă. Testele serologice nu sunt încă disponibile, în ciuda încercărilor repetate de a dezvolta un test eficient pentru cuantificarea răspunsului imun în infecția cu Cyclospora. [3,14]

Evidențierea Cyclosporei se poate face și pe frotiuri efectuate din aspiratul jejunal sau biopsia duodenojejunală, colorate cu hematoxilină-eozină. [4]. Examenul endoscopic poate fi normal sau sugestiv pentru inflamație. Examenul histologic este revelator pentru modificarea arhitecturii histologice a intestinului subțire, cu distrugerea marginii în perie și a morfologiei celulelor epiteliale, atrofia vilozităților, inflamație acută sau cronică la nivelul laminei propria, respectiv dilatare vasculară. [3]

Diagnostic diferențial. Se realizează cu alte diarei de etiologie parazitară (*Giardia lamblia, Microsporidia, Cryptosporidia*), alte cauze de diaree noninflamatorie, sprue tropical etc. [3]

Complicații. Deoarece poate persista până la 7 săptămâni sau mai mult, ciclosporidioza se poate complica cu deshidratare severă și scădere ponderală importantă. [3]. Au fost descrise cazuri de afectare biliară (colecistită acalculoasă) la pacienții cu infecție HIV, artrită reactivă (anterior descrisă ca sindrom Reiter), sindrom Guillain-Barré. [3,14]

Tratament. Tratamentul etiologic se efectuează cu cotrimoxazol (singurul medicament cunoscut, până în prezent, ca eficient). La persoanele imunocompetente se administrează 2 comprimate de 480 mg la 12 ore, 7 zile, iar la persoanele imunocompromise 1 comprimat la 6 ore, 10 zile. În caz de recidive se reia tratamentul. Pentru prevenirea recidivelor, la persoanele imunocompromise se administrează cotrimoxazol 1 comprimat la 2 zile. [4]. La persoanele cu intoleranță la cotrimoxazol se poate utiliza ciprofloxacin 500 mg la 12 ore, timp de 7 zile, iar pentru a preveni recurențele 500 mg de 3 ori/săptămână. Eficiența ciprofloxacin este însă mult redusă comparativ cu a cotrimoxazolului. [3]

d) Enterocolita cu Balantidium coli

Balantidium coli este singurul protozoar ciliat cunoscut și cel mai mare protozoar care infectează omul. [3,18]. Trăiește în medii anaerobe,

dar conține corpusculi similari mitocondriilor și alte organite citoplasmatice, cum ar fi reticulul endoplasmatic, ribozomi sau vacuole cu particule nutritive. [18]. Testele moleculare recente au arătat că este nevoie de o revizuire taxonomică, motiv pentru care uneori este numit *Neobalantidium coli* sau *Balantioides coli,* dar nici una din aceste nomenclaturi nu a fost încă acceptată pe scară largă în comunitatea medicală. [19]

În general, atât la om, cât și la animale, infecția cu Balantidium coli nu determină afecțiuni severe ale tractului gastrointestinal. Factori de risc pentru infecții severe sunt malnutriția, alcoolismul, aclorhidria sau imunodepresiile și orice afecțiune cronică. În aceste situații episoadele acute se manifestă prin diaree explozivă frecventă (chiar și la 20 de minute) și risc de perforație a colonului, cu potențial risc vital. Severitatea infecțiilor este influențată și de susceptibilitatea gazdei, virulența tulpinii infectante sau doza infectantă. De asemenea, prezența altor patogeni (ex., Salmonella) poate determina agravarea afecțiunii secundar invaziei leziunilor de la nivelul colonului produse de Balantidium coli. [3,18]

Etiologie. Balantidium coli, cel mai mare protozoar implicat în patologia intestinală umană, se prezintă sub formă de trofozoiți (40-200 μm) și chisturi (40-60 μm). [18]. Ciclul de viață este simplu: chisturile dormante se transformă în trofozoiți, iar trofozoiții în chisturi, fără gazde intermediare, ca în cazul altor paraziți. [18]. Transmiterea se realizează prin ingestia chisturilor din apa sau alimentele contaminate. Exchistarea are loc în intestinul subțire, cu eliberarea trofozoiților, care, ulterior, colonizează intestinul gros și apendicele, unde se replică prin fuziune binară și conjugare. Prin închistarea trofozoiților se produc chisturi infectante, care sunt eliminate în mediul extern prin materiile fecale. [3,19]

Balantidium coli este un parazit prezent atât la animale, cât și la om. Rezervorul și sursa principală de parazit în natură este porcul. Balantidium coli colonizează colonul, unde are loc atât înmulțirea parazitului, cât și închistarea. Chisturile eliminate odată cu materiile fecale rezistă în mediul extern până la 2 luni. [4]

Epidemiologie. Balantidium coli este prezent în întreaga lume, cu o prevalență a infecției la om de până la 1%, variind în funcție de zona geografică. Cazurile sunt mai frecvente în zonele calde. Rezervorul de paraziți în natură este constituit de numeroase animale domestice (porci, bovine, cai etc.) sau sălbatice (șobolani). În relația omului cu animalele, porcul este sursa principală de infecție, direct sau prin intermediul apei sau alimentelor (zarzavaturi, legume etc. contaminate cu dejectele de porc folosite ca îngrășământ). Boala se manifestă sub formă de cazuri izolate sau mici izbucniri epidemice în colectivități închise, ca urmare a nerespectării regulilor de igienă personală, mai ales în țările în curs de dezvoltare, unde sursele de apă sunt deseori contaminate cu materii fecale umane

sau porcine. Au fost descrise și epidemii hidrice, prin consum de apă contaminată cu paraziți de origine animală (crescătorii de porci). [4,18]

Populațiile cu expunere constantă la Balantidium coli (ex., zonele unde se cresc porci) dezvoltă un grad de imunitate sau rezistență la infecțiile fulminante. [18]

Muștele pot reprezenta un vector de transport al chisturilor pe alimente. Au fost descrise și cazuri de transmitere inter-umană. [4,18]

În prezent, datorită îmbunătățirii condițiilor de igienă personală și colectivă, boala este rară în țările dezvoltate. [4]

Patogenie. Localizat în lumenul intestinal, în special la nivelul ileonului terminal, cecului și întregului colon, parazitul poate, în anumite condiții, invada mucoasa intestinală și pătrunde în submucoasă, unde își continuă multiplicarea și provoacă leziuni ulcerative. Leziunile sunt relativ superficiale, rotunde sau neregulate, având dimensiuni cuprinse între 1 mm și 20 mm. Leziunile pot fi extinse la întregul colon. Foarte rar, la persoanele imunocompromise se produce, asemănător infecției cu Entamoeba histolytica, migrarea parazitului extradigestiv (ficat, plămân etc.). [4]. Hemoragia intestinală și perforația colonului se produc prin intermediul enzimelor proteolitice produse de Balantidium coli. Nu există o evidență directă a existenței acestor enzime proteolitice, dar se presupune că acesta este mecanismul de producere a distrugerii stratului de mucus de la nivelul colonului, cu facilitarea invaziei acestuia, formarea de abcese, ulcerații și perforație. [18]

Manifestări clinice. Infecția cu Balantidium coli îmbracă aspecte diferite. În cele mai multe cazuri, infecția este asimptomatică. Cazurile manifestate clinic îmbracă o mare varietate de forme, de la enterocolite ușoare, cu evoluție rapid favorabilă, până la enterocolite severe, cu scaune mucosanguinolente, cu aspect dizenteriform, similar cu cele produse de Entamoeba histolytica. [18]. În cele mai multe cazuri, evoluția este autolimitată. Sunt și cazuri cu evoluție cronică, cu episoade repetate de diaree, crampe abdominale și scădere ponderală, evoluând timp de ani de zile. [3,4]

În formele severe de boală, leziunile ulcerative se extind în profunzime, provocând hemoragii și perforații intestinale. [18]

Când infecția evoluează extradigestiv, se pot constitui abcese în ficat, plămân, tract urogenital, apendice, peritoneu. [3,4,18,19]. Invazia plămânilor se realizează pe cale circulatorie (circulația portală) sau limfatică, prin perforarea colonului cu diseminare în cavitatea peritoneală, traversarea diafragmului sau colonizarea nazofaringelui și aspirarea fluidelor din cavitatea bucală. Se manifestă ca pneumonii sau hemoragii pulmonare. La cei mai mulți din acești pacienți nu au fost identificați trofozoiți sau chisturi de Balantidium în materiile fecale. [18]. Diseminarea la nivelul tractului urogenital se realizează direct de la nivelul anusului sau indi-

rect, prin fistule rectovaginale produse de infecția cu Balantidium coli, și asociază vaginite, cistite, infecții uterine, hematurie.

Diagnostic. Parazitul poate fi evidențiat în scaun sub formă de trofozoiți (în special în scaunele diareice) sau chisturi (în scaunele legate). Eliminarea fiind intermitentă, se recomandă efectuarea mai multor examene coproparazitologice la interval de 5-10 zile. Izolarea parazitului se poate face din materiile fecale prin culturi efectuate pe medii speciale. Evidențierea anticorpilor specifici aduce informații suplimentare pentru diagnostic. [4]. Examinarea microscopică se realizează pe probe proaspăt recoltate (din materiile fecale), Balantidium coli fiind ușor de identificat datorită dimensiunilor mari și a motilității spiralate.

Diagnostic diferențial. Se realizează cu dizenteria bacteriană, amibiană, colita ulcerativă, diverticuloza sau bolile inflamatorii intestinale. De asemenea, balantidioza trebuie luată în considerare ca etiologie pentru diareea călătorului în cazul turiștilor în Asia de Sud-Est, Insulele Pacificului de Vest, zonele rurale din America de Sud sau din orice zonă unde există risc de contact direct cu porcine. [18]

Tratament. Tratamentul etiologic se poate efectua cu tetraciclină (antibiotic de elecție) 2 g/zi, 10 zile, metronidazol 2 g/zi, 5 zile, sau iodoquinol 2 g/zi, 20 de zile. Doxiciclina și nitazoxanida sunt alternative terapeutice. [18]

Prevenție. Clorinarea apei, utilizând concentrațiile uzuale, nu este eficientă împotriva chisturilor de Balantidium coli. Încălzirea globală va crea un mediu favorabil pentru Balantidium coli și prevalența acestuia va crește. În aceste condiții, este necesară intensificarea măsurilor de asigurare a surselor de apă curate, necontaminate și măsuri de igienă adecvate. [3,18]

e) Enterocolita cu Dientamoeba fragilis

Dientamoeba fragilis este un parazit condiționat patogen, prezent în întreaga lume. Este o cauză rară de diaree cronică infecțioasă și colită la copii. [20]. Prevalența variază între 0,4 și 71% în funcție de studii și metodele de diagnostic utilizate. Este mai ridicată în țările dezvoltate, fapt necaracteristic pentru parazitozele intestinale. [21]. Se consideră că incidența este subestimată, deoarece nu toate laboratoarele utilizează metode adecvate de diagnostic. [22]. Date din literatură indică frecvența mai mare la populația pediatrică și la tineri cu vârsta sub 20 de ani. [21,22]. Este un protozoar unicelular, deseori ignorat în patologia gastrointestinală. [21]

Epidemiologie. Porcul este considerat gazdă naturală, inclusiv pentru genotipurile care determină infecție la om. [22]

Dientamoeba fragilis infectează ouăle de oxiuri, care constituie vectorul acesteia atât pentru pasajul gastric (protecția față de aciditatea

gastrică, care ar fi distructivă), cât și pentru transmiterea la om (rezervorul și sursa de infecție). [3,4]. Existența stadiului chistic, care a fost recent descoperită, sugerează faptul că transmiterea fecal-orală este posibilă. Formele chistice și prechistice pot fi asociate cu riscul crescut de transmitere prin intermediul apei. [22]

Patogenie. Pătruns în tubul digestiv, parazitul se localizează și se multiplică cu predilecție în cec, apendice și colon. Multiplicarea în exces a parazitului datorită unor cauze locale (dismicrobism, afecțiuni ale intestinului etc.) produce inflamația (iritația) mucoasei intestinale, urmată de creșterea secreției de mucus și accentuarea mobilității intestinale. [4]. În funcție de localizarea infecției, au fost descrise variate modificări histopatologice. La nivelul apendicelui s-au observat hiperplazie limfoidă, periapendicită acută sau catarală, fibroză apendiculară și numeroși trofozoiți. La nivelul colonului a fost descrisă colită ulcerativă sau eozinofilică, în timp ce la nivelul cecului s-au observat edem al mucoasei și numeroși trofozoiți atașați mucoasei, fără invazie directă sau ulcerații, iar la nivelul submucoasei modificări inflamatorii minime. [21]

Manifestări clinice. În cele mai multe cazuri, infecția este asimptomatică. Manifestările clinice constau în scaune diareice, mucoase sau mucosanguinolente, colici abdominale, balonare, anorexie, astenie, fatigabilitate, flatulență și, inconstant, febră, grețuri și vărsături. Tranzitul intestinal este variabil, cu scaune frecvente zilnice sau episoade intermitente cu perioade de scaun normal sau constipație. [4]. Au fost descrise și recurențe. [3,21,22]

Evoluția este de obicei favorabilă, autolimitată. [4]. În aproximativ o treime din cazuri evoluția este spre cronicizare, cu persistența simptomelor până la 2 ani. [22]

Diagnostic. Diagnosticul se bazează pe examinarea microscopică a probelor recoltate din materiile fecale. [21]. Examenul direct al scaunului prin microscopie optică evidențiază prezența trofozoiților, care trebuie diferențiați de cei ai altor amibe prin colorațiile Lugol, Wheatley, Quensel. Colorația Giemsa pune în evidență aspectul caracteristic al unor forme vegetative (binucleare, cu un filament între cei doi nuclei). Deși supraviețuiesc aproximativ 24-48 de ore în preparatele umede, trofozoiții își pierd repede caracteristicile morfologice, motiv pentru care este necesară fixarea probelor recoltate imediat după defecație. [22]

Deși cultivarea parazitului pe medii specifice este o metodă de diagnostic mai sensibilă comparativ cu microscopia, este o metodă dificilă, consumatoare de resurse și timp și de multe ori ineficientă. Nu există tehnici de diagnostic prin imunofluorescență (anticorpi monoclonali, teste enzimatice sau imunocromatografice) disponibile pentru Dientamoeba fragilis. A fost descrisă o tehnică indirectă de diagnostic cu anticorpi fluorescenți, prin care nu s-au obținut rezultate fals pozitive și nici reacti-

vitate încrucișată cu alte protozoare. Identificarea Dientamoeba fragilis prin PCR permite diagnosticul rapid al etiologiei. [21]

Tratament. Boala fiind autolimitată, tratamentul etiologic este necesar doar în unele cazuri. Indicația terapeutică de elecție este iodoquinol 2 g/zi (40 mg kg corp/zi la copil) în 3 prize, 20 de zile. Medicația alternativă este tetraciclină 2 g/zi, 10 zile, sau doxiciclină 200 mg/zi, 10 zile.

Deoarece transmiterea se realizează prin ingestia de ouă de oxiuri sau a formelor chistice, măsurile de prevenție se bazează pe igiena adecvată. [22]

f) Enterocolita cu Trichomonas hominis

Capacitatea Trichomonas hominis de a produce diaree este un subiect controversat. Sunt autori care consideră că Trichomonas hominis poate produce enterocolite, inclusiv ulcerohemoragice. [4]

Trichomonas hominis este prezent pe întreg globul, atât la om (considerat gazdă primară), cât și la unele animale (pisici, câini, maimuțe). [23]. Se consideră că, în anumite regiuni, frecvența infecțiilor este similară cu a celor cauzate de Giardia. [24]

Trichomonas hominis se localizează la nivelul colonului. Transmiterea se realizează pe cale fecal-orală prin intermediul mâinilor și alimentelor contaminate, infecția fiind mai frecvent raportată la copii. [4,24]

Diagnosticul se stabilește prin evidențierea trofozoiților (singura formă de existență a parazitului) în materiile fecale, prin microscopie optică sau izolarea sa în culturi. Se examinează probe umede, imediat după recoltare.

Tratamentul se efectuează, în cazurile în care este necesar, cu metronidazol sau clorhexidină. [4,24]

g) Enterocolita cu Chilomastix mesnili

Chilomastix mesnili este un protozoar flagelat, considerat nepatogen, dar care, foarte rar, poate produce diaree. Deseori este descris ca făcând parte din flora comensală a tractului gastrointestinal uman. [25]

Este prezent pe întreg globul, cu o incidență în populație de 1-28%, fiind mai răspândit în zonele cu igienă precară. [4,25]. Rezervorul și sursa de infecție le reprezintă omul. Transmiterea se face prin intermediul apei și alimentelor contaminate cu chisturi de Chilomastix mesnili, forma chistică fiind caracterizată de rezistență în mediul extern. [25]

Parazitul se localizează în cec și colon, rar în intestinul subțire. La nivelul intestinului gros (posibil și subțire) se produce eliberarea trofozoiților din chisturi. Mecanismele patogenice nu sunt cunoscute cu exactitate. [25]

Examenul materiilor fecale cu microscopie optică evidențiază parazitul sub ambele forme (chistică și trofozoit). Diagnosticul se stabilește

prin examinarea probelor recoltate din materiile fecale, atât probe umede, cât și după fixare permanentă. [25]

În caz de diaree, dacă este necesar, tratamentul se efectuează cu metronidazol. [4]

h) Enterocolita cu Microsporidia

Microsporidiile sunt protozoare din familia *Microspora*. Analizele filogenetice sunt sugestive pentru înrudirea cu fungii. Sunt paraziți unicelulari, obligatoriu intracelulari. [26]

Caracteristic microsporidiilor este producția de spori rezistenți în mediul extern (chiar luni de zile), cu dimensiuni variabile. Posedă un organit unic, filamentul/tubul polar spiralat în interiorul sporului, respectiv mitozomi (mitocondrii degenerate) și nu au aparat Golgi. [27]

Din cele peste 1 000 de specii de Microsporidia, un număr mic poate infecta omul. [28]. Infecția manifestată clinic apare în special la persoanele imunocompromise. În funcție de specie, infecția poate fi digestivă, respiratorie sau sistemică. Ca și alte protozoare, microsporidiile prezintă spori și forme vegetative (trofozoiți).

Infecții ale tractului digestiv la om produc speciile *Enterocytozoon bieneusi* (cel mai frecvent) și *Encephalitozoon*. [4]

Ciclul de viață presupune o fază proliferativă (merogonie), faza de producere a sporilor (sporogonie) și faza de maturare a sporilor. După ingestie, sporii parazitează celulele epiteliale intestinale, unde are loc ciclul evolutiv al parazitului: schizogonia și sporogonia. Sporii rezultați în urma ciclului evolutiv se eliberează din celulă, distrugând-o. [4,26]

Epidemiologie. Microsporidiile, prezente în întreaga lume, sunt paraziți comuni omului și animalelor domestice (porci, câini, bovine etc.) și sălbatice (rozătoare, păsări). Cazuri de microsporidioză au fost identificate în întreaga lume, mai puțin în Antarctica. [3]. Prevalența infecției la om și frecvența cu care se manifestă clinic nu sunt cunoscute. La persoanele imunocompromise (infecție cu HIV, transplant, tratamente imunosupresoare etc.), manifestările clinice ale infecției sunt prezente până la 50% din cazuri, în funcție de gradul imunodepresiei, fiind descrise și cazuri de portaj. [3,4]

Purtătorii intestinali și persoanele cu diaree reprezintă principala sursă de infecție pentru om. [4]. Transmiterea sporilor se face direct sau prin intermediul surselor de apă contaminate (sporii supraviețuiesc în natură timp de câteva săptămâni, chiar luni). [4,27]

Foarte rar, infecții manifestate clinic pot apărea și la persoanele imunocompetente, în special la persoane care călătoresc în zone cu climă caldă și condiții deficitare de igienă. [27]

Patogenie. În infecția cu *Enterocytozoon bieneusi*, microsporidiile parazitează celulele enterale în porțiunea proximală a duodenului, dar

mai ales la nivelul duodenului distal și în regiunea proximală a jejunului. Parazitul poate fi izolat și la nivelul ileonului și rar în colon. Microorganismul se localizează în porțiunea apicală a enterocitelor intestinale, respectiv a celulelor epiteliale de la nivelul tractului biliar și al pancreasului. Sporii sunt rar izolați pe suprafața bazală a celulelor sau în lamina propria. [3]. Modificările produse la nivelul vilozităților intestinale depind de masivitatea infecției (distrofia celulelor, infiltrații inflamatorii, atrofia vilozităților, hiperplazia criptelor, creșterea numărului limfocitelor intraepiteliale și malabsorbția D-xilozei). [3]. Infecția poate afecta și căile biliare, vezicula biliară și canalul pancreatic. [4]. La persoanele imunodeprimate, paraziții pot disemina prin intermediul macrofagelor în întreg organismul (ficat, rinichi, creier etc.).

În infecția cu *Encephalitozoon,* paraziții localizați la nivelul enterocitelor intestinului subțire produc distrugerea celulelor și inflamație locală. La persoanele imunocompromise (în special infectate cu HIV/SIDA) se pot răspândi prin intermediul macrofagelor în întreg organismul, producând leziuni. [4]

Infecția se asociază cu sindrom de malabsorbție, datorită diminuării suprafeței mucoase și a imaturității funcționale a celulelor epiteliale viloase. [3]

Infecția cu microsporidii asociază un răspuns umoral puternic, pe baza anticorpilor care reacționează cu peretele sporilor, respectiv cu tubul polar. Microsporidiozele apar frecvent la pacienții cu imunitate celulară alterată (infecție HIV, transplant), mai ales în context de imunodepresie severă (CD4 <100 celule/μl). Vindecarea spontană poate apărea în contextul refacerii imunologice sub tratament antiretroviral. Pe baza principiului refacerii imunității, se consideră că administrarea IFN-γ sau IL-12 poate fi utilizată ca tratament adjuvant în managementul microsporidiozei. [3]

Manifestări clinice. Manifestările clinice sunt prezente în principal la persoanele imunocompromise sever (infecția cu HIV/SIDA). Tratamentul antiretroviral a determinat însă reducerea semnificativă a prevalenței microsporidiozei la acești pacienți. [27]

Simptomatologia variază în funcție de agentul cauzal și de calea de transmitere. Formele diseminate pot fi fatale. [27]. Afectările extraintestinale includ colecistită alitiazică, colangită, afectare pancreatică, biliară, oculară sau pulmonară etc. La pacienții imunocompetenți, infecția este în general autolimitată sau asimptomatică. [3]

I. Infecția cu Enterocytozoon bieneusi este cea mai frecventă formă de infecție, mai ales la pacienții imunodeprimați cu CD4 <50 celule/μl. [3,27]. Debutul este insidios, cu scaune diareice apoase sau semilegate, nonsanguinolente, de volum moderat, în număr relativ redus (3-10/zi). Diareea persistă timp îndelungat (luni de zile) și poate asocia grețuri, vărsă-

turi, dureri abdominale difuze, tulburări de absorbție și febră. Diareea se accentuează pe măsură ce bolnavul încearcă să se alimenteze, iar sindromul de malabsorbție asociază deseori anorexie, scădere ponderală (chiar caşexie) și balonare. Febra este absentă dacă infecția este limitată la mucoasa intestinală. Mortalitatea este mare, peste 50% din cazuri. La gazdele imunocompetente, inclusiv la turiști, diareea este autolimitată. [3]

În cazul extinderii infecției la căile biliare, se pot dezvolta colangită sclerozantă, colangiopatie sau colecistită. În aceste cazuri, manifestările clinice includ dureri abdominale, grețuri, vărsături și febră, icterul fiind rar descris. Se consideră că febra apare mai ales în contextul suprainfecției bacteriene de la nivel biliar, ce apare concomitent și determină manifestările clinice tipice de colangită. [3,4]

II. Enterocolita cu Encephalitozoon (*E. hellem, E. intestinalis* și *E. cuniculi*) este prezentă la persoanele cu infecție HIV (SIDA) și este asociată de obicei cu manifestările extraintestinale ale infecției (datorită capacității lor crescute de a se dezvolta în numeroase tipuri de țesuturi și celule). Pe lângă gastroenterite, au fost descrise keratite, sinuzite, bronșite, nefrite, cistite, uretrite, prostatite, hepatite, insuficiență hepatică, peritonită, infecții cerebrale etc. [3]

Diagnostic. Datele epidemiologice (persoane compromise imunologic) și clinice (diaree prelungită, eventual cu manifestări extradigestive) sunt sugestive pentru prezumția etiologică.

Investigațiile de laborator constau în evidențierea paraziților în probele recoltate din materiile fecale prin microscopie optică, folosind tehnici speciale de colorare: Ziehl-Neelsen, hematoxilină-eozină, Giemsa, coloratia tricrom și fluorocrom etc. Evidențierea anticorpilor specifici de tip IgM și IgG prin imunoflorescență indirectă sau ELISA. [27]

Alte modalități de diagnostic etiologic sunt microscopia electronică, culturile pe țesuturi și metodele de biologie moleculară. [4]. Deși microscopia electronică de transmisie reprezintă gold-standardul pentru diagnostic, permițând diferențierea speciilor în funcție de caracteristicile interne ale sporilor, este o metodă costisitoare, ce necesită timp prelungit și nu este fezabilă pentru diagnosticul de rutină. Testele imunofluorescente se bazează pe anticorpi mono- și/sau policlonali, iar testele moleculare utilizate sunt cele de tip PCR. [27]

În cazurile de diaree cronică (mai mult de 2 luni), în care examenul din materiile fecale este negativ, se recomandă endoscopia. [3]

La pacienții cu afectare la nivelul căilor biliare, examenele imagistice (ecografie abdominală, CT, endoscopie, colangiopancreatografie retrogradă endoscopică – CPRE) evidențiază ducturi biliare dilatate, cu pereți neregulați și modificări la nivelul colecistului (sludge, distensie, pereți îngroșați). A fost descrisă și stenoză papilară. Bilirubina este de

obicei normală, deși mulți pacienți asociază modificări ale funcției hepatice (transaminaze, γGT, fosfatază alcalină). [3]

Diagnostic diferențial. Infecțiile cu Enterocytozoon bieneusi și Encephalitozoon spp. nu trebuie omise din rândul etiologiilor posibil responsabile de diareea călătorului în cazul turiștilor ce se întorc din călătorii internaționale cu diaree subacută sau cronică noninflamatorie. Alte etiologii de care trebuie diferențiate sunt: sprue tropical, giardiaza, criptosporidioza, coccidioidoza, capilarioza, strongiloidoza, sprue celiac, limfoame, tuberculoza intestinală, tumori pancreatice sau boala Whipple. [3]

Tratament. Tratamentul etiologic se efectuează cu albendazol, 800 mg/zi, timp de cel puțin 3-4 săptămâni. În caz de infecție cu Enterocytozoon bieneusi, albendazolul este puțin eficient (inițial se observă o ușoară ameliorare clinică, dar apar recăderi frecvente la oprirea tratamentului). [3]

Fumagilin (20 mg la 8 h, timp de 7-14 zile, administrat pe cale orală) poate fi utilizat ca alternativă terapeutică în cazurile care nu răspund la albendazol. Pot apărea reacții adverse de tipul leucopeniei și trombocitopeniei, care pot fi severe, dar sunt reversibile la sistarea tratamentului. [3]

La pacienții cu forme severe de diaree, absorbția medicației se realizează cu dificultate, asociind un risc crescut de răspuns deficitar la tratament. Tratamentul simptomatic presupune agenți modulatori ai motilității intestinale. [3]

Refacerea statusului imunologic este esențială la pacienții imunodeprimați, mai ales la pacienții care nu răspund la nici un agent terapeutic. Au fost descrise recăderi la pacienții cu eșec la tratamentul antiretroviral. Cazuri de IRIS (sindrom inflamator de răspuns imunologic susținut) secundar tratamentului antiretroviral sunt rar descrise în literatură. [3]

Profilaxie. Metodele profilactice presupun respectarea regulilor de igienă colectivă și personală (spălatul pe mâini), prelucrarea termică a produselor de carne, controlul sursei de apă potabilă sau prelucrarea termică a acesteia (sporii sunt distruși prin fierbere timp de 5 minute). Deși sporii rezistă în mediul extern perioade îndelungate de timp, în condiții de temperatură și umiditate adecvate, dezinfectanții și metodele de sterilizare uzuale sunt suficiente pentru a limita răspândirea microsporidiilor în unitățile spitalicești. [3,4]. Nu au fost identificați agenți terapeutici cu acțiune profilactică eficientă. Refacerea statusului imunologic sub tratament antiretroviral este singura metodă profilactică eficientă cunoscută pentru pacienții cu infecție HIV. [3]

i) Enterocolita cu Blastocystis hominis

Blastocystis hominis este considerat cel mai frecvent protozoar care infectează tractul gastrointestinal al omului. [29]. Este un protozoar anaerob

comun omului și animalelor, având ca habitat colonul. Se prezintă sub mai multe forme: vacuolară (cel mai frecvent izolată în materiile fecale umane), granulară (conține granule intracictoplasmatice sau intravacuolare), ameboidă (joacă un rol important în patogenie) și chistică. Toate aceste forme au citoplasmă și organite celulare. Au fost descrise forme multivacuolare sau avacuolare. Se hrănește cu bacterii și particule nutritive din colon. Se multiplică prin înmugurire și diviziune binară. [3,4,29,30]

Epidemiologie. Blastocystis hominis este prezent pe întreg globul. Se caracterizează prin variabilitate morfologică și diversitate cariotipică. Au fost izolate 13 specii, dar numai subtipurile 1-4 (în mod special 3) au fost descrise la om. Subtipul 3 are distribuție globală, în timp ce subtipul 4 este prevalent în Europa, dar nu a fost izolat în Asia. [3]

Prevalența infecției la om variază de la 1,5-10% în țările dezvoltate, până la 30-50% în țările în curs de dezvoltare (condiții de igienă precare și consum de apă și alimente contaminate). [4,29]. Răspândirea este globală, fiind izolat mai ales în zonele tropicale și subtropicale. Rezervorul natural este reprezentat de animale. Sursa de infecție pentru om este reprezentată de animalele și omul purtător sau bolnav. [29]

Transmiterea infecției la om se poate face direct (mâna murdară) sau indirect, prin apă sau alimente contaminate cu materii fecale de la animale sau om. Chistul reprezintă forma infectantă. Au fost descrise două tipuri de chisturi: cu perete subțire și perete gros (responsabil de transmiterea pe cale fecal-orală). [29]. Infecția se realizează prin ingestia chisturilor. La nivelul intestinului gros, acestea se transformă în forma vacuolară. [3]

Factorii de risc pentru transmiterea infecției sunt stările de imunodepresie, turismul sau imigrația din țările în curs de dezvoltare, respectiv consumul de apă și alimente contaminate. [3]

Patogenie. Dacă inițial s-a considerat că Blastocystis hominis este un microorganism strict comensal, fără implicații în patologia umană, în prezent este reconsiderat rolul său în cazuri de enterocolită, în special în diareea călătorului. [3,30]

Se consideră că diareea produsă de Blastocystis hominis are la bază mecanisme alergice (în primul rând) și toxice. [4]. Manifestările alergice cutanate au la bază activarea limfocitelor Th2 ce produc IL-3, IL-4, IL-5 și IL-13, ce mediază IgE implicate în răspunsul alergic. [31]

Manifestări clinice. Infecțiile sunt asimptomatice sau se manifestă sub forme clinice variate.

Manifestările digestive (grețuri, vărsături, dureri abdominale, flatulență, astenie, inapetență) pot fi prezente și în absența diareii. Deseori, infecția a fost asociată cu sindromul de colon iritabil. [3,4]

Tulburările digestive pot fi însoțite de unele manifestări alergice (edem palpebral, conjunctivită, rash etc.) sau de anemie feriprivă la gravide. [3,4,29,32]

La persoanele imunocompromise (infecție HIV, diabet, ciroză etc.), diareea devine cronică (simptomele pot persista chiar și câțiva ani), însoțită uneori de febră și eozinofilie sanguină. [3,4,29]

Complicații. Au fost descrise cazuri de colită ulcerativă refractară, megacolon recurent sau afecțiune colonică invazivă. S-a ridicat, de asemenea, suspiciunea implicării Blastocystis în creșterea celulelor tumorale din neoplaziile colonice. [3]

Diagnostic. Blastocystis hominis se evidențiază prin examen coproparazitologic clasic (preparat nativ cu ser fiziologic sau cu soluție Lugol), fiind dificil de identificat în probele proaspete. Cel mai frecvent se izolează forma vacuolară. [30]. Culturile in vitro necesită 48-72 de ore pentru incubație, dar sunt mai sensibile comparativ cu examinarea la microscopul optic și metodele de concentrare. Microscopia electronică, respectiv testele serologice sau de imunofluorescență nu sunt utile. [3,29]

Fiind un microorganism comensal, numai prezența sa în scaun nu poate fi definitorie pentru etiologia diareei. Testele moleculare (PCR) au sensibilitate și specificitate mare, fiind utile și pentru subtipare, dar nu sunt utilizate de rutină pentru diagnostic. [4]

Tratament. Atât infecția asimptomatică, cât și cea simptomatică sunt de obicei autolimitate. În cazul în care se impune un tratament etiologic, acesta se efectuează cu metronidazol, 750 mg × 3/zi, timp de 10 zile. Alternativa este iodochinol, 650 mg × 6/zi, timp de 20 de zile, paromomicină sau cotrimoxazol. Nitazoxanida și Saccharomyces boulardii s-au dovedit eficente în câteva studii clinice. [3,4]

Profilaxie. Respectarea regulilor de igienă personală și colectivă (apă, alimente) pentru prevenirea transmiterii infecției.

BIBLIOGRAFIE

1. Fayer R., Esposito D.H., Dubey J.P., Human Infections with Sarcocystis Species. Clin Microbiol Rev 2015;28(2):295-311.
2. Fayer R., Sarcocystis spp. in human infections. Clin Microbiol Rev 2004;17(4):894-902, table of contents.
3. Bennet J.E., Dolin R., Blaser M.J., In Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th ed. Elsevier/Saunders, Philadelphia, PA, 2015.
4. Zanc Virginia, Parazitologie clinică – Protozoare. Edit. Sincron, 2001.
5. Kirillova V., Prakas P., Calero-Bernal R., Gavarāne I., Fernández-García J.L., Martínez-González M., et al, Identification and genetic characterization of Sarcocystis arctica and Sarcocystis lutrae in red foxes (Vulpes vulpes) from Baltic States and Spain. Parasites Vectors 2018;11(1):173.
6. Centers for Diseases Control and Prevention (CDC) Sarcocystosis, 2017. Available from https://www.cdc.gov/dpdx/sarcocystosis/index.html.
7. Dubey J.P., Foodborne and waterborne zoonotic sarcocystosis. Food Waterborne Parasitol 2015;1(1):2-11.
8. Kim M.J., Kim W.H., Jung H.C., Chai J.W., Chai J.Y., Isospora belli Infection with Chronic Diarrhea in an Alcoholic Patient. Korean J Parasitol 2013;51(2):207-12.

9. Boyles T.H., Black J., Meintjes G., Mendelson M., Failure to Eradicate Isospora belli Diarrhoea Despite Immune Reconstitution in Adults with HIV – A Case Series. PloS One. 2012;7(8):e42844.
10. Ud Din N., Torka P., Hutchison R.E., Riddell S.W., Wright J., Gajra A., Severe Isospora (Cystoisospora) belli Diarrhea Preceding the Diagnosis of Human T-Cell-Leukemia-Virus-1-Associated T-Cell Lymphoma. Case Rep Infect Dis 2012;2012:4.
11. Kırkoyun Uysal H., Oner Y.A., Akgül Ö., Kart Yasar K., Gursoy S., Çağlar S., Isospora belli associated recurrent diarrhea in a patient with AIDS. Int J Infect Dis 2016;45:363-4.
12. Palmer S.R., Soulsbz L., Simpson D.I.H., Zoonoze. Edit. Științelor Medicale, 2005.
13. Gruz F., Fuxman C., Errea A., Tokumoto M., Fernandez A., Velasquez J., et al, Isospora belli infection after isolated intestinal transplant. Transplant infectious disease. Off J Transplant Soc 2010;12(1):69-72.
14. Ortega Y.R., Sanchez R., Update on Cyclospora cayetanensis, a food-borne and waterborne parasite. Clin Microbiol Rev 2010;23(1):218-34.
15. Centers for Diseases Control and Prevention (CDC), Cyclosporiasis, 2019. Available from: https://www.cdc.gov/dpdx/cyclosporiasis/index.html.
16. Centers for Diseases Control and Prevention (CDC), Parasites – Cyclosporiasis (Cyclospora Infection), 2019. Available from: https://www.cdc.gov/parasites/cyclosporiasis/index.html.
17. Dixon B.R., Bussey J.M., Parrington L.J., Parenteau M., Detection of Cyclospora cayetanensis oocysts in human fecal specimens by flow cytometry. J Clin Microbiol 2005;43(5):2375-9.
18. Schuster F.L, Ramirez-Avila L., Current world status of Balantidium coli. Clin Microbiol Rev 2008;21(4):626-38.
19. Centers for Diseases Control and Prevention (CDC), Balantidiasis, 2019. Available from: https://www.cdc.gov/dpdx/balantidiasis/index.html.
20. Cuffari C., Oligny L., Seidman E.G., Dientamoeba fragilis masquerading as allergic colitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1998;26(1):16-20.
21. Stark D., Barratt J., Chan D., Ellis J.T., Dientamoeba fragilis, the Neglected Trichomonad of the Human Bowel. Clin Microbiol Rev 2016;29(3):553-80.
22. Garcia L.S., Dientamoeba fragilis, One of the Neglected Intestinal Protozoa. J Clin Microbiol 2016;54(9):2243-50.
23. Centers for Diseases Control and Prevention (CDC), Non-pathogenic Flagellates, 2019. Available from: https://www.cdc.gov/dpdx/nonpathogenic_flagellates/index.html.
24. Chomicz L., Zebrowska J., Zawadzki P., Myjak P., Perkowski K., Rebandel H., et al, Studies on the susceptibility of Trichomonas hominis to some abiotic factors. I. Preliminary assessment of antitrichomonal activity of selected compounds in vitro. Wiad Parazytol 2004;50(3):405-9.
25. Centers for Diseases Control and Prevention (CDC), Chilomastix mesnili, 2019. Available from: https://www.cdc.gov/dpdx/chilomastix/index.html.
26. Han B., Weiss L.M., Microsporidia: Obligate Intracellular Pathogens Within the Fungal Kingdom. Microbiol Spectrum 2017;5(2).
27. Centers for Diseases Control and Prevention (CDC), Microsporidiosis, 2019. Available from: https://www.cdc.gov/dpdx/microsporidiosis/index.html.
28. Keeling P., Five questions about microsporidia. PLoS Pathog 2009;5(9):e1000489.
29. Beyhan Y.E., Yilmaz H., Cengiz Z.T., Ekici A., Clinical significance and prevalence of Blastocystis hominis in Van, Turkey. Saudi Med J 2015;36(9):1118-21.
30. Centers for Diseases Control and Prevention (CDC), Blastocystis sp., 2019. Available from: https://www.cdc.gov/dpdx/blastocystis/index.html.
31. Borko R., Jurica A., Kazimir R., Mladen B., Senaida Marina B., Suzana M., Eradication of Blastocystis hominis prevents the development of symptomatic Hashimoto's thyroiditis: a case report. J Infect Dev Countr 2015;9(07).
32. Chandramathi S., Suresh K., Sivanandam S., Kuppusamy U.R., Stress Exacerbates Infectivity and Pathogenicity of Blastocystis hominis: In Vitro and In Vivo Evidences. PloS One 2014;9(5):e94567.

DIZENTERIA AMIBIANĂ

Simin-Aysel Florescu

Prezentare generală. Dizenteria amibiană este determinată de un protozoar intestinal, flagelat, invaziv, *Entamoeba histolytica*. Caracterul de boală specifică zonelor tropicale este în schimbare. Datorită călătoriilor în țările endemice și a fenomenului de migrație, afecțiunea este întâlnită din ce în ce mai frecvent și în țările dezvoltate, nonendemice. [1]

Istoric. Dizenteria amibiană este menționată de către Hipocrate și chiar de Vechiul Testament. Asocierea dintre dizenteria amibiană și abcesul hepatic amibian este făcută prima dată de către James Annesley, în anul 1828, în „Boli prevalente în India": „boala hepatică pare a fi produsă de afectarea intestinală, mai ales când aceasta este subacută sau cronică". În 1855, Vilém Lambl a descris pentru prima dată amibele în scaunul unui copil cu amibiază, iar în 1880 Stephen Kartulis a demonstrat existența amibelor în abcesul hepatic și în abcesul cerebral. [2]

În 1891 a fost descris, de către Willliam Osler, primul caz de amibiază în America de Nord, iar în anul următor, William Councilman și Henri Lafleur au descris 14 cazuri de dizenterie amibiană, diferențiindule de dizenteria bacteriană.

Ciclul de viață a E. histolytica a fost descris de Dobell, în anul 1919. În anul 1929 Brumpt descrie *Entamoeba dispar*, identică morfologic cu E. histolytica, dar nonpatogenă, spre deosebire de cea din urmă. Saurgeant a descris în 1978 testarea zymodemelor ca diagnostic diferențial de laborator între cele două specii, iar în anul 1989 Tannich și asociații descriu diferențele genomice dintre ele. [2]

Etiologie. E. histolytica este un protozoar enteric invaziv, cu două forme de existență, forma rezistentă și infectantă, chistul, și forma patogenă, trofozoitul. Chistul are un diametru de 10-15 μm și conține 4 nuclei; fiecare nucleu prezintă un cariozom central și cromatină dispusă în strat regulat perinuclear, elemente morfologice utilizate în diagnosticul diferențial cu alte amibe, nonpatogene. Chisturile pot rezista săptămâni în mediul exterior. Trofozoiții reprezintă formele vegetative și patogene, au un aspect neregulat, amoeboidal, și conțin un singur nucleu, cu aspect identic cu cele conținute de chisturile amibiene. Trofozoiții se distrug rapid în mediul exterior (minute).

Epidemiologie. Prevalența mondială a infecției cu E. histolytica și E. dispar este de aproximativ 10%, cu valori care pot depăși 50% în unele țări din zonele calde, precum și la persoanele care călătoresc în zone tro-

picale, mai ales în sejururi de lungă durată și în condiții deficitare de igienă. În infecțiile asimptomatice E. dispar este implicată în 90% din cazuri, iar E. histolytica în 10% din cazuri. [3]

Omul este singurul rezervor de paraziți. Chisturile eliminate odată cu materiile fecale rezistă în mediul exterior în condiții de umiditate timp de mai multe săptămâni.

Transmiterea chisturilor de E. histolytica are loc direct (mâini contaminate sau, mai rar, prin contacte sexuale orale sau între pacienți de același sex) sau indirect (apă, alimente contaminate).

Patogenie. Exchistarea începe în intestinul subțire, eliberându-se trofozoiți mobili, care ajung în colon; aici, condițiile de mediu sunt cele necesare pentru multiplicarea parazitului, trofozoiții aderă de mucoasa colică și o lizează. În urma lizării mucoasei, trofozoiții pot disemina hematogen pe calea sistemului venos port către ficat, plămâni, creier, peritoneu. Diseminarea poate avea loc și direct, prin contiguitate, în formele de dizenterie amibiană care evoluează cu perforație colică. În urma perforației, amibele ajung și infectează organele din vecinătate, determinând manifestări în consecință: abcese renale, splenice, vezicale, abces pulmonar amibian și pleurezie amibiană prin contiguitate (în cazul abcesului hepatic ce perforează capsula hepatică și diafragmul).

Trofozoiții care rămân în colon se închistează, prin diviziune binară, și ajung odată cu scaunul în mediul exterior, de unde pot infecta o altă gazdă.

Aderența trofozoiților de E. histolytica la mucoasa colică are ca substrat lectina Gal/GalNAc, care aderă de galactoza și N-acetil-D-galactozamina existente în stratul de mucină colică. Absența congenitală a N-galactozei sau a N-acetil-D-galactozaminei determină un grad de rezistență la aderența trofozoiților și, în consecință, un risc mai mic de amibiază invazivă. [1]. Virulența tulpinilor de E. histolytica depinde de mai mulți factori: prezența unor enzime care cresc riscul de boală invazivă (glicozidaze, sialidaza, N-acetilgalactozamidaze, N-acetilglucozaminidaze, glicozid hidrolaza, β-amilaza). [4]. Alte mecanisme implicate în liza celulelor epiteliale sunt secreția de proteinaze (cistein proteinaze), liza celulară contact dependentă, apoptoza celulelor epiteliale, precum și formarea de amoeba pori, care determină citoliza celulelor infectate. [4]

Variația formelor clinice de amibiază, de la forme asimptomatice la forme invazive severe, depinde de virulența tulpinilor de E. histolytica, de mediu, susceptibilitate genetică, status imun, vârstă. Imunitatea față de E. histolytica este asociată cu producerea de IgA secretorii la nivelul mucoasei colice. [4]. Protecția față de formele simptomatice de amibiază are și un mecanism imun mediat celular, caracterizat prin proliferarea de limfocite și secreția de limfokine amibicide. [5]. Aproximativ 90% din infecțiile cu E. histolytica evoluează asimptomatic.

Studii recente au arătat importanța interacțiunii între flora locală colică și E. histolytica, care poate influența severitatea manifestărilor clinice ale dizenteriei amibiene; flora enterică poate stimula producția de lectină Gal/GalNAc în trofozoiții de E. histolytica, determinând creșterea capacității de adeziune a acestora și a efectului citopatic. [6]

Influența sexului asupra manifestărilor clinice ale dizenteriei amibiene a fost demonstrată prin titruri mai mari de IgG și IgG1 la femei purtătoare, asimptomatice, comparativ cu bărbații purtători asimptomatici de E. histolytica. [7]

Clinică. Incubația variază între câteva zile și mai multe luni (în medie 2-4 săptămâni). Colita amibiană se poate manifesta clinic variat, de la o enterită ușoară până la dizenterie amibiană severă. Debutul este insidios, cu scaune diareice necaracteristice, dureri abdominale sub formă de crampe, balonări, inapetență, fenomene care se accentuează progresiv. După 7-10 zile apar tenesmele rectale, iar scaunele devin caracteristice, mucosanguinolente, reduse cantitativ, afecaloide sau cu puține materii fecale. În cele mai multe cazuri, dizenteria amibiană evoluează în afebrilitate. În lipsa tratamentului, evoluția este, de obicei, lent favorabilă, dar cu posibile recăderi în timp (săptămâni, luni sau chiar ani). În cazul recăderilor simptomatologia este mai puțin exprimată.

Pe lângă forma tipică de dizenterie amibiană, cel mai frecvent întâlnită, există și forme ușoare, atipice, cu scaune diareice, necaracteristice, apoase sau mucoase, fără sânge, tenesme rectale reduse sau absente.

Există și forme trenante, cu evoluție prelungită timp de luni de zile, cu simptomatolgie intermitent prezentă, sub formă de scaune diareice cu mucozități și dureri abdominale.

Formele severe de boală îmbracă aspectul unei colite acute necrotizante sau megacolon toxic. Colita acută necrotizantă este rară (<0,5% din cazuri), dar cu mortalitate de 40%; se caracterizează prin stare generală alterată, febră, diaree mucosanguinolentă, dureri abdominale și semne de iritație peritoneală (în formele cu perforație colică).

Megacolonul toxic este o formă rară de colită amibiană (0,5%) și apare la pacienții cu corticoterapie. Diagnosticul precoce este important pentru atitudinea terapeutică, deoarece nu răspunde la tratament etiologic standard.

Complicații. Amoebomul apare ca urmare a formării unui țesut de granulație la nivelul cecului sau colonului ascendent; poate simula un carcinom colic. Se manifestă prin dureri în fosa iliacă dreaptă, eventual manifestări de obstrucție intestinală, la un pacient de obicei tratat incomplet. Alte complicații sunt ulcerațiile perianale cu potențial de fistulizare.

Dintre complicațiile extraintestinale, cel mai frecvent este abccesul amibian hepatic și mult mai rar alte localizări (pulmonar, renal, splenic, cerebral etc.).

Diagnostic:

Diagnostic epidemiologic. Se formulează pe baza datelor epidemiologice, care pot arăta un posibil contact infectant sau călătorii în zone endemice. Trebuie efectuată o anamneză epidemiologică amănunțită, având în vedere că perioada de incubație este variabilă, de la săptămâni la luni de zile.

Diagnostic clinic. Se bazează pe aspectele clinice sugestive, dureri abdominale colicative, tenesme, scaune mucosanguinolente. Formele clinice severe au un tablou clinic zgomotos.

Diagnostic etiologic. Se bazează pe examen microscopic, serologic, detecție de antigen specific, tehnici moleculare, colonoscopie cu examen histopatologic.

Examenul coproparazitologic se efectuează din scaun proaspăt emis și adus rapid la laborator, deoarece trofozoiții sunt foarte fragili în mediul extern. Se examinează 3 probe de scaun recoltate la interval de câteva zile. Se efectuează examenul microscopic al preparatului proaspăt în ser fiziologic, colorat Lugol sau cu soluție tricrom. Examenul microscopic vizualizează chisturile sau trofozoiții, dar nu poate diferenția E. histolytica de alte entamoebe (E. dispar, E. moshkovskii), identice morfologic cu E. histolytica. Singurul detaliu microscopic care diferențiază E. histolytica de cele două amibe nepatogene este prezența de hematii în amibele de E. hystolitica.

Testele PCR din probele de scaun au o specificitate și sensibilitate înalte, fiind foarte utile pentru diagnostic; costul ridicat limitează utilizarea lor ca metodă de rutină.

Detecția de Ag specific prin metode ELISA, imunofluorescență, hemaglutinare indirectă. Au o sensibilitate și specificitate mare, în special hemaglutinarea indirectă, care este pozitivă la peste 90% din pacienții cu dizenterie amibiană.

Detecția de Ac specifici este utilă în special în infecția cu E. histolytica extradigestivă; în dizenteria amibiană fără afectare tisulară extramucoasă serologia este rar pozitivă. Metoda este mai puțin utilă pentru pacienții proveniți din zone endemice, care pot avea titruri preexistente de anticorpi. Serologia negativă are un rol important în diagnosticul diferențial, prin excluderea etiologiei amibiene. [1]

Colonoscopia poate evidenția prezența de ulcerații multiple caracteristice dizenteriei amibiene, situate în special la nivelul cecului, dar și la nivelul colonului ascendant și transvers. Examenul histopatologic al probelor bioptice evidențiază aspectul microscopic caracteristic de „abces în buton de cămașă", tipic pentru această etiologie, iar colorațiile pot evidenția în probele bioptice prezența trofozoiților de E. histolytica. [Fig. 1]

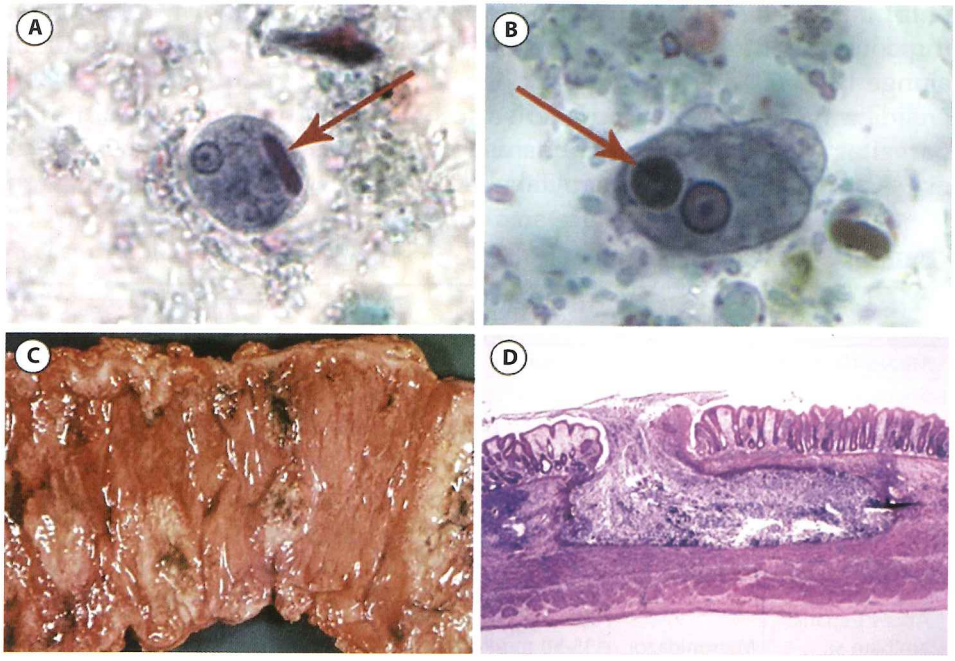


Fig 1. E. histolytica în scaun, macroscopic și histopatologic. *A* – chist de E. histolytica/E. dispar, colorație tricrom. Săgeata indică corpusculul cromatoid. *B* – trofozoit de E. histolytica care conține hematie ingerată, colorație tricrom. *C* – aspect macroscopic al colonului în colita amibiană, cu ulcerații multiple. *D* – aspect histopatologic al „abcesului în buton de cămașă" din amibiaza intestinală. (imagini: Centre of Disease Control, https://phil.cdc.gov/QuickSearch). [10]

Diagnostic diferențial. Diagnosticul diferențial al colitei amibiene include alte tipuri de afectare intestinală, de etiologie bacteriană, parazitară sau noninfecțioasă.

Dintre cauzele bacteriene, pe primele locuri se situează enterocolita cu Salmonella și dizenteria bacteriană, cu aspect clinic asemănător; diagnosticul diferențial cert se realizează prin coprocultură și examen coproparazitologic.

Alte cauze parazitare ale colitei pot fi Schistosoma mansoni, Balantidium coli; diagnosticul cert se face prin examene specifice.

Etiologia noninfecțioasă este reprezentată de colita inflamatorie (boala Crohn), tumori colice, colita ischemică, diverticulita etc. [8]

Tratament:

Tratamentul etiologic. Este recomandat atât la pacienții cu manifestări clinice, cât și la purtătorii asimptomatici.

La pacienții cu manifestări clinice este recomandată asocierea unui antiparazitar cu acțiune tisulară cu un al doilea cu acțiune intralumi-

nală. Pacienții care nu urmează tratamentul cu acțiune intraluminală, după tratamentul cu acțiune tisulară, persistența paraziților intestinali ajunge la 40-60%. [1]

La pacienții asimptomatici se recomandă administrarea unui antiparazitar intraluminal cu acțiune asupra chisturilor, pentru a evita invazia și a preveni transmiterea. [Tabelul I]

TABELUL I Medicația antiparazitară în infecția cu Entamoeba histolytica

Formă clinică	Medicație de primă alegere	Doză zilnică	Durată	Alternative terapeutice
Medicația antiparazitară cu acțiune tisulară				
Colită amibiană	Metronidazol	750 mg p.o. × 3/zi (35-50 mg/kg/zi divizat la 8 ore)	5-10 zile	Nitazoxanidă 500 mg p.o. × 2/zi (vârste ≥12 ani), 200 mg × 2/zi (4-11 ani) sau 100 mg × 2/zi (1-3 ani), 3 zile
	Tinidazol	2 g p.o. doză unică zilnică (50 mg/kg)	3-5 zile	
Abces hepatic amibian și boală amibiană diseminată	Metronidazol	750 mg p.o. × 3/zi (35-50 mg/kg/zi divizat la 8 ore)	10 zile	
	Tinidazol	2 g p.o. doză unică zilnică (50 mg/kg)	5 zile	
Medicația antiparazitară cu acțiune intraluminală				
Purtător asimptomatic sau continuarea unui tratament antiparazitar cu acțiune tisulară	Paromomicină	25-35 mg/kg/zi p.o. divizat la 8 ore	5-10 zile	Iodoquinol 650 mg p.o. × 3/zi (copii, 30-40 mg/kg/zi p.o. divizat la 8 ore), 20 de zile (risc de nevrită optică și neuropatie periferică) Diloxanid furoat 500 mg p.o. × 3/zi (copii, 20 mg/kg/zi p.o. divizat la 8 ore), 10 zile

Metronidazolul și tinidazolul sunt antiparazitare de tip nitroimidazol, cu acțiune amibicidă tisulară, foarte eficiente, de primă alegere pentru colita amibiană și abcesul hepatic amibian. Tinidazolul are ca avantaje o bună tolerabilitate și un timp de înjumătățire lung. Metronidazolul este însă mult mai eficient în clearance-ul trofozoiților de E. histolytica. Nici unul nu este foarte eficient în eliminarea formelor chistice de E. histolytica, de aceea tratamentul trebuie continuat cu un antiparazitar activ intraluminal.

Metronidzolul se poate administra i.v. în caz de intoleranță digestivă și în formele severe.

Nitazoxanida este un antibiotic cu spectru larg, a cărui utilizare pare a fi eficentă în peste 90% din cazurile de amibiază intestinală și hepatică.

Paromomicina este un aminoglicozid cu acțiune chisticidală intraluminală. Nu se administrează simultan cu nitroimidazolii, deoarece poate determina diaree.

Tratamentul patogenic. În formele severe de dizenterie amibiană sunt necesare rehidratarea, suportul funcțiilor vitale.

Tratamentul chirurgical. Este recomandat în cazul perforației sau necrozei colice. În caz de megacolon toxic sau necroză extensivă, poate fi necesară colectomia. [9]

Prevenție. Principala măsură de prevenire a infecției cu E. histolytica este igiena mâinilor. Spălarea mâinilor cu apă și săpun reduce mortalitatea prin boli diareice cu aproximativ 50%, în special după utilizarea toaletei și înainte de prepararea alimentelor. [1]. În zonele endemice se recomandă evitarea consumului de alimente neprelucrate termic și a apei provenite din surse nesigure privind potabilitatea sa.

Vaccinarea. Sunt în curs de testare în faza preclinică vaccinuri împotriva E. histolytica, care au dovedit eficacitate la animalele de laborator, dar numai pe termen scurt. [1]

BIBLIOGRAFIE

1. Kantor Micaella, Abrantes Anarella, Estevez Andrea, Schiller A., Torrent J., Gascon J., Hernandez R., Ochner C., Entamoeba Histolytica: Updates in Clinical Manifestation, Pathogenesis, and Vaccine Development. Can J Gastroenterol Hepatol 2018:4601420. Published online 2018 Dec 2. doi: 10.1155/2018/4601420.
2. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed.
3. CMIT, Amoebase. In E. Pilly, 27e éd. Alinéa plus Éd., 2020, p. 520-522.
4. Thibeaux R., Weber C., Hon C., et al, Identification of the Virulence Landscape Essential for Entamoeba histolytica Invasion of the Human Colon. PLoS Pathog 2013;9:12,e1003824.
5. Haque R., Huston C.D., Hughes M., Houpt E., Petri W.A., Amebiasis. N Engl J Med 2003;348:16, 1565-1573.
6. Galvan-Moroyoqui J.M., del Carmen Dominguez-Robles M., Franco E., Meza I., The interplay between Entamoeba and enteropathogenic bacteria modulates epithelial cell damage. PLoS Neglected Trop Dis 2008;2:7.
7. Bernin H., Marggraff C., Jacobs T., et al, Immune markers characteristic for asymptomatically infected and diseased Entamoeba histolytica individuals and their relation to sex. BMC Infect Dis 2014;14:1,
8. Pritt B.S., Graham Clark C., Amibiasis. Mayo Clin Proc 2008;83(10):1154-1160.
9. Shirley T. Debbie-Ann, Farr Laura, Watanabe K., Moonah Shannon, A Review of the Global Burden, New Diagnostics, and Current Therapeutics for Amebiasis. Open Forum Infect Dis 2018 Jul 5;5(7):ofy161. doi: 10.1093/ofid/ofy161.
10. CDC-https://www.cdc.gov/parasites/amebiasis/general-information.

DIAREEA CĂLĂTORULUI

Adriana Hristea

Prezentare generală. Indiferent de destinație, diareea călătorului este o afecțiune frecventă, deoarece în cursul unei călătorii se schimbă ecologia normală a tractului gastrointestinal prin expunere la alimente de natură diferită, condimente, microorganisme etc. Diareea călătorului este cea mai frecventă afecțiune a persoanelor care călătoresc din zone dezvoltate ale globului în zone în curs de dezvoltare. [1,2]. De cele mai multe ori, diareea se rezolvă spontan, în câteva zile. La unii pacienți este nu numai supărătoare, dar poate duce la schimbarea planurilor călătoriei sau la apariția de complicații, cum ar fi colonul iritabil postinfecțios. [2-5]

Diareea călătorului, cunoscută și ca „răzbunarea lui Montezuma", „burta Delhi", „burta de țigan" (Delhi belly, gipsy tummy), „trapul turcesc" sau „turista", este definită ca prezența a 3-4 scaune neformate într-o perioada de 24 h plus cel puțin un simptom de afectare intestinală: durere abdominală, crampe, greață, vărsături, tenesme sau febră. [6]

Etiologie. Frecvența cu care un agent patogen este responsabil de diareea călătorului este variabilă în diverse regiuni ale lumii. Pe de altă parte, într-un număr important de cazuri, care poate ajunge la jumătate, etiologia rămâne neprecizată.

În cele mai multe cazuri, diareea călătorului este produsă de bacterii, dar și virusurile sau paraziții pot fi la originea acesteia. Bacteriile cel mai frecvent implicate sunt *Escherichia coli* enterotoxigenă (ETEC) în aproximativ o treime din cazuri, *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp., *Shigella* spp. [7,8]. Speciile din genurile *Vibrio, Aeromonas, Plesiomonas* sunt mai rar implicate. Speciile de Campylobacter au fost recunoscute mai ales în ultima decadă, în special *Campylobacter jejuni,* implicat în 17% din cazurile de diaree apărute în Thailanda. Există variații sezoniere ale infecțiilor cu Campylobacter, vârful incidenței fiind în SUA în lunile de vară, iar în Africa de Nord în lunile uscate de iarnă.

Virusurile implicate mai frecvent în diareea călătorului sunt Norovirusul (Norwalk virus), mai ales în epidemiile apărute pe navele de croazieră, la adulți, reprezentând 10-15% din cazurile de diaree, și Rotavirusul, mai puțin frecvent la adulți, reprezentând 5-14% din cazurile de diareea călătorului. [9,10]

Protozoarele enterice, *Giardia lamblia* (în primul rând), *Cryptosporidium hominis, Cyclospora cayetanensis* și *Entamoeba histolytica,* sunt cele mai frecvente cauze parazitare. Riscul de diaree cu Cyclospora este foarte

variabil geografic și are o marcată sezonalitate. Cel mai mare risc există în Nepal, Peru, Haiti și Guatemala. Uneori pot fi implicați simultan mai mulți agenți patogeni. [Tabelul I]

TABELUL I Patogeni asociați diareii călătorului în funcție de regiunea geografică

Patogen	America Latină	Africa	Asia
	% de izolare		
Bacterii:			
E. coli			
ETEC (E. coli enterotoxigenă)	17-70	8-42	6-37
Alte:	7-22	2-9	3-4
Campylobacter jejuni	1-5	1-28	9-39
Salmonella spp.	1-16	4-25	1-33
Shigella spp.	2-30	0-9	0-17
Plesiomonas shigelloides	0-6	3-5	3-13
Aeromonas spp.	1-5	0-9	1-57
Protozoare:			
Giardia lamblia	1-2	0-1	1-12
Entamoeba histolytica	<1	2-9	5-11
Cryptosporidium	<1	2	1-5
Cyclospora cayetanensis	<1	<1	1-5
Virusuri (Rotavirus)	0-6	0-36	1-8
Necunoscut	24-62	15-53	10-56

Epidemiologie. Un număr variabil de călători (30-80%) prezintă un episod diareic în cursul unui sejur în străinătate, riscul fiind diferit în funcție de țara de destinație. Sunt definite trei categorii de țări, în funcție de riscul de diaree: țări cu risc redus, cu risc mediu și cu risc ridicat.

Risc scăzut (8%): Statele Unite, Canada, Europa de Nord și Centrală, Australia și Noua Zeelandă.

Risc mediu (8-20%): Japonia, Coreea, Africa de Sud, Israel, majoritatea insulelor din Caraibe, partea de nord a bazinului mediteranean, insulele din Oceanul Pacific.

Risc important (20-56%): partea de sud a bazinului mediteranean, țările în curs de dezvoltare din Africa, America Latină, Orientul Mijlociu și Asia.

Japonia și unele insule din Caraibe sunt considerate recent cu risc scăzut.

Procentajul a fost calculat pentru un călător provenind dintr-o țară industrializată și pentru o călătorie cu durata de 1 lună.

Antecedentele de diaree nu conferă protecție. Totuși, există date care arată că expunerea prelungită la enteropatogenii din țările în curs de dezvoltare este asociată cu scăderea riscului de diaree, fără să fie clar dacă este vorba de dezvoltarea unei imunități sau de dobândirea abilității de a evita alimentele asociate cu risc crescut. De asemenea, per-

soanele care provin din țări în curs de dezvoltare au un risc mai mic de a dezvolta diaree decât cele provenite din țările industrializate când se deplasează în țări în curs de dezvoltare.

Factori de risc pentru diareea călătorului. Cel mai important factor de risc este reprezentat de apa contaminată fecal și mai rar de alimente. Nu numai apa dulce, dar și apa sărată poate fi contaminată. Alți factori de risc sunt legați de gazdă (statusul imun, boli concomitente gastrointestinale, comportament etc.). Expunerea la apa contaminată în cursul spălatului dinților sau dușului nu reprezintă un risc semnificativ, mai ales dacă apa este fierbinte.

Alimentele pot fi contaminate fecal prin folosirea materiilor fecale umane ca îngrășământ sau datorită unor practici inadecvate de sănătate publică. Uneori, mâinile murdare sau insectele sunt vectori pentru contaminarea fecală a alimentelor. Dacă temperatura în interiorul alimentelor gătite a ajuns la 70°C, acestea sunt sigure.

Există și factori individuali, inclusiv genetici, de risc pentru diareea călătorului. Persoanele cu grupa sanguină 0 sunt mai susceptibile la holeră, dar nu și la diareea produsă de ETEC. Pacienții imunodeprimați (infecție cu HIV, chimioterapie etc.) sunt mai susceptibili la infecții enterale, iar cei cu boli gastrointestinale cronice (boala Crohn) au un risc mai mare să facă o diaree severă.

După Jong [10], factorii de risc asociați cu diareea călătorului sunt reprezentați de:

- calitatea apei și a alimentelor (care sunt dependente de natura călătoriei și respectarea precauțiilor),
- călătoriile aventuroase și prelungite,
- scăderea aciditătii gastrice (administrarea de antiacide, aclorhidria sau hipoclorhidria, gastrectomia),
- deficiențele imune (infecția cu HIV cu număr scăzut de CD4, deficiența de IgA),
- grupa 0 (crește riscul de severitate al infecției cu Vibrio cholerae El Tor),
- vârsta: copiii mai mari și adulții tineri.

Clinică. Definiția formală a diareii este de cel puțin 3 scaune semilichide sau lichide însoțite de simptome ca febră, greață, vărsături și crampe abdominale.

Diareea poate fi benignă (scaune fără sânge, în afebrilitate sau subfebrilitate) sau severă. În acest caz, cel mai adesea este o dizenterie bacteriană. Pacienții cu diaree cauzată de ETEC au de obicei febră scăzută și nu au scaun cu sânge. Holera se prezintă clinic ca diaree apoasă, cu febră redusă și deshidratare rapid instalată.

La un pacient cu diaree apărută în cursul unei călătorii, o primă atitudine importantă care trebuie luată este legată de stabilirea indicației de spitalizare. Aceasta este dictată de prezența și gravitatea modificărilor hemodinamice și imposibilitatea rehidratării orale. Prezența semnelor de sepsis sau toxice este, de asemenea, o indicație de spitalizare. Datele examenului clinic contribuie puțin la elucidarea etiologiei, dar sunt importante pentru a aprecia gravitatea diareii sau eventuale comorbidități care ar putea influența negativ evoluția.

Diagnostic. *Examenul bacteriologic al scaunului* constă în examen microscopic direct și culturi, cu scopul de a izola bacteriile patogene. Culturile pe medii selective se fac pentru Salmonella, Shigella, Campylobacter, eventual Yersinia, pentru alte etiologii trebuind să existe prescriere specifică (Aeromonas, Plesiomonas, Vibrio parahaemolyticus, Vibrio cholerae, toxină Clostridium difficile). Spre deosebire de examenul coproparazitologic, o singură coprocultură este suficientă. Când aceasta este negativă, dar există o puternică suspiciune clinică, examenul poate fi repetat.

Examenul direct permite identificarea unor bacterii cu mobilitate caracteristică (Campylobacter, Yersinia) și identificarea leucocitelor, care atestă inflamația parietală și orientează către germeni enteroinvazivi.

Prezența E. coli, chiar în cantitate mare, nu este patologică. Identificarea tulpinilor secretoare de factori de virulență, responsabile de diareea călătorului („turista") nu se realizează de rutină. Prezența Staphylococcus aureus sau Klebsiella oxytoca în coprocultură trebuie să fie interpretată ca portaj, totuși, când există o puternică predominanță a uneia din aceste două specii, se poate ridica problema patogenității acestora. Candida albicans este considerată nepatogenă, prezența ei reflectând un dezechilibru al florei intestinale.

Examenul parazitologic al scaunului poate fi un examen de rutină după o călătorie exotică, chiar dacă nu există manifestări clinice.

Examenul macroscopic se referă la consistența scaunului, prezența de mucus, puroi sau sânge, eventual rara prezență a parazitului adult. Examenul microscopic se face pentru ouă, larve de helminți, protozoare, oochisturi, coccidii și spori. Acest examen cuprinde două etape (examenul direct al scaunului proaspăt, cu rezultat într-o oră, și examenul scaunului după concentrare, cu rezultat în 1-3 zile).

Efectuarea examenului parazitologic al scaunului este obligatorie în următoarele situații:

- diaree acută persistentă peste 3 zile, în ciuda unui tratament simptomatic,
- diaree persistentă (2 săptămâni) sau cronică (peste 4 săptămâni),
- simptome digestive diverse,

• hipereozinofilie (peste 500/mm^3), cu mențiunea că dacă aceasta se datorează migrării sanguine a unui parazit este util să se aștepte faza de instalare și de producere a ouălor parazitului adult în căile digestive, ceea ce înseamnă de obicei 3-4 săptămâni, uneori până la 3 luni.

Căutarea paraziților în scaun trebuie orientată de clinician, care trebuie să precizeze suspiciunea clinică, semnalând totodată medicamentele antiinfecțioase administrate prealabil (mai ales cele antiparazitare), orice stare de imunodepresie, precum și alte informații utile (țara vizitată, simptome, prezența eozinofiliei etc.), așa încât medicul de laborator să poată folosi tehnicile adecvate (pentru amibe – examenul scaunelor foarte proaspete, sub 1 h de la emisie, pentru oxiuri – scotch test, pentru anguiluloză – metoda Baermann etc.). Având în vedere că eliminarea paraziților este discontinuă, dacă primul examen parazitologic este negativ se recomandă repetarea lui de două ori cu pauză de 2 zile între examene.

Diagnostic diferențial. Sensibilitatea abdominală localizată trebuie evaluată pentru un diagnostic diferențial cu apendicită, afecțiuni biliare, boală ulceroasă, pancreatită, diverticulită și boală inflamatorie intestinală. Sensibilitatea în hipocondrul drept poate aduce în discuție hepatita acută virală sau un abces hepatic amibian.

Tratament. Simptomele ușoare sau moderate nu necesită un tratament special, măsurile ce trebuie adoptate fiind înlocuirea pierderilor lichidiene. Uneori poate fi necesar un tratament simptomatic, care să reducă frecvența scaunelor și intensitatea simptomelor (febră, vărsături, crampe intestinale etc.). În diareea severă este necesar un tratament antibiotic sau se impune spitalizarea pentru o rehidratare corespunzătoare. Un (auto)tratament corect scurtează durata de evoluție a bolii, putând evita spitalizarea într-o țară cu o infrastructură sanitară necorespunzătoare. Pacientul trebuie informat că tratamentul care i-a fost prescris pentru durata voiajului trebuie folosit numai în această situație și nu după întoarcerea din călătorie, când pentru orice manifestări clinice trebuie să recurgă la o consultație medicală.

Diareea benignă (scaune fără sânge, în afebrilitate sau fără febră ridicată)

1. Rehidratarea prin ingestia de lichide conținând sare și zahăr este prima măsură de luat, pentru a compensa pierderile lichidiene. Acest lucru se poate realiza făcând apel la săruri de rehidratare orală sau, în absența acestora, la un amestec de apă (controlată bacteriologic sau filtrată + fiartă/dezinfectată) cu zahăr (5 linguriță/litru de apă) și sare (1/2 linguriță/litru de apă), la care se poate adăuga suc de fructe sau banană mixată pentru aportul de potasiu. Se pot utiliza ceai cu lămâie sau diverse băuturi răcoritoare însoțite de biscuiți sărați. Abținerea de la alimentare

nu are sens în absența vărsăturilor, fiind recomandată ingestia de alimente ușor de digerat repartizate în mai multe mese în cantități mici.

2. Inhibitorii tranzitului intestinal de tip loperamid (Imodium) sau difenoxilat asociat cu atropină (Lomotil) trebuie administrați cu prudență (câte o capsulă după fiecare scaun diareic), fără a depăși 4/zi, pentru că mecanismul lor de acțiune se opune evacuării din tubul digestiv a unui eventual conținut bacterian, generator al diareii. Dacă rezultatul nu este satisfăcător, în nici un caz nu trebuie crescută posologia. La copii se impune și mai multă prudență în administrarea inhibitorilor tranzitului intestinal, care sunt contraindicați la copiii sub 2 ani. Este, de asemenea, contraindicată administrarea acestora în diareile cu scaune sanguinolente sau însoțite de febră înaltă, precum și la femeia gravidă. Când inhibitorii tranzitului intestinal sunt folosiți împreună cu antibiotice se poate nota o ameliorare rapidă a diareii. [11,12]

3. Antibioticele au indicație relativă, dar, deoarece o diaree pe parcursul unui voiaj scurt poate fi extrem de jenantă, antibioticele ar putea să-și găsească justificarea în unele circumstanțe, pentru că ar putea reduce rapid durata și intensitatea simptomelor.

Diareea severă

Cel mai adesea este vorba de dizenterie bacteriană. În aceste situații este indicată administrarea de antibiotice și este contraindicată administrarea de inhibitori ai tranzitului intestinal.

Antibioticele cel mai frecvent utilizate sunt *fluorochinolonele,* administrate timp de 3 zile, deși rezistența, mai ales a Campylobacter, dar și a unor enterobacterii, mai ales în subcontinentul indian, Asia de Sud-Est, dar și alte regiuni, poate reduce eficacitatea acestora. În Thailanda rata rezistenței Campylobacter la fluorochinolone este de 85%. [10]

Alternativele flourochinolonelor sunt reprezentate de *azitromicină* și *rifaximină.* Într-un studiu efectuat în Thailanda, tratamentul cu o doză unică de 1 g azitromicină a fost semnificativ mai eficient comparativ cu 3 zile de azitromicină 500 mg/zi sau 3 zile de levofloxacin 500 mg zilnic (96% vs 85%, respectiv 71% vindecare). În Mexic, eficacitatea azitromicinei în doză unică de 1 g a fost comparabilă cu levofloxacin, cu rată de vindecare peste 90% în ambele regimuri. [10]. Azitromicina este activă împotriva Campylobacter, ca și împotriva altor germeni responsabili de diareea călătorului. Poate fi folosită atât la copil, cât și la femeia gravidă. În mai multe studii, durata tratamentului a fost de 3 sau mai multe zile, dar există studii care arată eficacitate cu o doză unică. [12,13]

Rifaximina este indicată în tratamentul diareii la persoane peste 12 ani, la doza de 200 mg de 3 ori pe zi, 3 zile. Nu este indicată în diareile febrile sau cu scaune sanguinolente și nici când etiologia suspectată este reprezentată de Shigella, Salmonella sau Campylobacter.

Tetraciclina și *doxiciclina* pot fi utile în tratamentul diareii în zonele în care rezistența patogenilor enterici nu este ridicată. De obicei, speciile de Vibrio sunt susceptibile, așa cum sunt și unele tulpini de Campylobacter jejuni. O doză unică de 2,5 g de tetraciclină a fost eficace pentru tratarea chiar a shigelozei rezistente la tetraciclină, iar doze mai mici (1 g) au fost eficace împotriva holerei.

În dizenteria amibiană, deși scaunele sunt cu sânge, pacientul nu prezintă febră sau aceasta nu este ridicată. Dizenteria amibiană trebuie luată în discuție pentru călătoriile „de aventură" prelungite, în țări (sub) tropicale. Tratamentul se face cu *tinidazol* (4-5 zile), *metronidazol* (7 zile) sau *ornidazol* (5-10 zile).

Giardia intestinalis este responsabilă de o diaree mai prelungită, fără mucus sau sânge, fără febră, dar însoțită de epigastralgii și inapetență. *Tinidazolul* în doză unică (4 comprimate) este eficace în majoritatea cazurilor.

În stabilirea atitudinii terapeutice raționamentul pornește de la elemente clinice simple, cum ar fi febra, care este un element discriminativ, sub rezerva obiectivării acesteia.

Dacă există febră, primul diagnostic care trebuie evocat este malaria și, la cel mai mic dubiu, dacă nu este posibilă efectuarea unor teste, se recomandă „autotratament". După excluderea malariei, o diaree febrilă este cel mai probabil produsă de bacterii enteroinvazive (marea majoritate fiind sensibile la fluorochinolone, iar acesta este tratamentul de elecție).

În absența febrei, dacă scaunele sunt apoase, incolore și durata diareii depășește 24 h, trebuie evocată holera, iar dacă scaunele sunt piosanguinolente diagnosticul probabil este amibiaza intestinală.

Când diareea constă în scaune moi, în afebrilitate, ceea ce reprezintă cazul cel mai frecvent, diareea nu este urgență nici diagnostică, nici terapeutică, cauzele fiind multiple: toxiinfecție, bacterii enterotoxigene, virusuri, giardiază sau chiar simple intoleranțe alimentare legate de modificarea regimului de viață (consum de alcool, stres, decalaj orar etc.). În aceste cazuri se poate administra un „antiseptic intestinal" împreună cu un inhibitor al tranzitului intestinal sau chiar o fluorochinolonă în doză unică. [Tabelul II]

TABELUL II Recomandările International Society of Travel Medicine [14]

Definiții referitoare la severitatea diareii călătorului
Ușoară (acută): diaree care este tolerabilă, nu interferează cu activitățile planificate.
Moderată (acută): diaree care este stresantă și interferează cu activitățile planificate.
Severă (acută): diaree care provoacă incapacitate sau împiedică complet activitățile planificate; diareea cu sânge (sindrom dizenteric) este considerată severă;
Persistentă: diaree ce durează 2 săptămâni.

Profilaxie

1. Profilaxia antimicrobiană nu trebuie să fie utilizată de rutină în călătorii (recomandare puternică, nivel de dovezi scăzut sau foarte scăzut).
2. Profilaxia antimicrobiană trebuie considerată pentru călătorii care au risc ridicat de complicaţii ale diareii călătorului (recomandare puternică, nivel de dovezi scăzut sau foarte scăzut).
3. Subsalicilatul de bismut (SSB) poate fi considerat pentru profilaxia diareii la orice călător (recomandare puternică, nivel de dovezi înalt).
4. Când este indicată profilaxia, rifaximina este recomandată (recomandare puternică, nivel de dovezi moderat).
5. Fluorochinolonele nu sunt recomandate pentru profilaxia diareii călătorului (recomandare puternică, nivel de dovezi scăzut sau foarte scăzut).

Tratamentul formei uşoare a diareii călătorului

6. Tratamentul antibiotic NU este recomandat pacienţilor cu diaree uşoară (recomandare puternică, nivel de dovezi moderat).
7. Loperamid sau SSB pot fi considerate pentru tratamentul diareii uşoare (recomandare puternică, nivel de dovezi moderat).

Tratamentul formei moderate a diareii călătorului

8. Antibioticele ar putea fi utilizate pentru tratamentul cazurilor moderate (recomandare slabă, nivel de dovezi moderat).
9. Fluorochinolonele pot fi utilizate pentru a trata diareea moderată (recomandare puternică, nivel de dovezi moderat).

   Remarcă referitoare la utilizarea fluorchinolonelor: emergenţa rezistenţei la această clasă de antimicrobiene, deşi fără dovezi puternice referitoare la eşec în alte regiuni decât Asia de Sud Est, combinată cu potenţialul lor ridicat de a crea disbioze şi potenţialele reacţii adverse musculoscheletale şi nervos centrale, contribuie la incertitudini privind raportul risc/beneficiu şi fac ca gradul atribuit acestei recomandări să nu fie unanim.

10. Azitromicina poate fi utilizată pentru a trata diareea călătorului moderată (recomandare puternică, nivel de dovezi ridicat).
11. Rifaximina poate fi utilizată pentru a trata diareea călătorului moderată (recomandare slabă, nivel de dovezi moderat).

    Remarcă referitoare la utilizarea rifaximinei: în regiunile în care se anticipează un risc ridicat de patogeni invazivi, rifaximina nu este adecvată pentru tratamentul empiric.

12. Loperamid poate fi utilizat ca tratament adjuvant pentru diareea moderată sau severă (recomandare puternică, nivel de dovezi înalt).
13. Loperamid poate fi folosit ca monoterapie în diareea moderată (recomandare puternică, nivel de dovezi înalt).

Tratamentul formei severe a diareii călătorului

14. Diareea severă se tratează cu antibiotice (recomandare puternică, nivel de dovezi înalt).
15. Azitromicina este preferată pentru tratamentul diareii severe (recomandare puternică, nivel de dovezi moderat).
16. Fluorochinolonele ar putea fi folosite pentru tratamentul diareii severe care nu îmbracă forma dizenteriei (recomandare slabă, nivel de dovezi moderat).
17. Rifaximina poate fi utilizată pentru tratamentul diareii severe care nu îmbracă forma dizenteriei (recomandare slabă, nivel de dovezi moderat).
18. Regimurile cu doză unică pot fi folosite pentru tratamentul diareii moderate sau severe (recomandare puternică, nivel de dovezi înalt).

Testarea microbiologică

19. Este recomandată la călătorii care prezintă simptome persistente sau severe, sau la cei la care tratamentul empiric prescris are eşec (recomandare puternică, nivel de dovezi scăzut).
20. Tehnicile moleculare sunt preferate când rezultatele rapide sunt relevante clinic sau când testele nonmoleculare nu au reuşit să stabilească etiologia. Nu există studii care să arate că utilizarea acestor teste îmbunătăţeşte prognosticul pacienţilor.

Datele care să susțină utilizarea prebioticelor sau probioticelor în vederea prevenirii diareii călătorului sunt insuficiente. Sunt necesare studii care să clarifice beneficiile și neajunsurile diverselor abordări preventive, de diagnostic și terapeutice.

Prevenție. Măsurile preventive nu pot fi totdeauna riguros aplicate și, chiar cu precauții maximale, nu se poate exclude apariția diareii, dar riscul de diaree severă este mai mic. Alegând cu atenție alimentele și băuturile, călătorul poate limita numărul de microorganisme patogene ingerate, diminuând riscul de diaree severă. O igienă elementară a mâinilor (spălarea mâinilor) diminuează, de asemenea, considerabil riscul infecțiilor. Hipoclorhidria sau aclorhidria (gastrectomie, gastrită, tratament prin antiacide sau inhibitori ai secreției gastrice) crește riscul de infecții gastrointestinale. Pentru aceste persoane măsurile preventive trebuie să fie mult mai stricte.

În perioada 1970-1980 au fost folosite antibioticele pentru prevenirea diareii călătorului și s-a demonstrat eficiența lor în prevenirea diareii pentru călătoriile de maxim 3 săptămâni. [15]. Au fost folosite inițial doxiciclina și cotrimoxazolul, dar apariția rezistenței bacteriene la aceste antibiotice le face inutile în prezent. Introducerea fluorochinolonelor s-a însoțit de o protecție de 84%, dar, în prezent, eficacitatea acestora este redusă în Asia de Sud-Est și India din cauza rezistenței germenilor. [16-18]

Există date care arată asocierea între diareea călătorului, utilizarea de antimicrobiene și dobândirea de bacterii multirezistente. Rata portajului de bacterii multirezistente este diferită în funcție de zona geografică, cele mai mari rate fiind înregistrate în urma călătoriilor în Asia. Existența unui episod de diaree majorează acest risc, iar utilizarea de antibiotice crește și mai mult riscul. [17]

Consultația înaintea călătoriei trebuie să includă informații despre acest risc (care devine important la nivelul comunității), în balanță cu beneficiul utilizării antimicrobienelor (important mai ales individual).

În prezent se consideră că utilizarea preventivă a antibioticelor nu este indicată, datorită efectelor secundare nedorite (între care infecția cu Clostridium difficile), inducerii de rezistență, dar mai ales pentru că dispunem de tratamente curative eficace, dacă apare diareea. [19]. În mod excepțional, la persoane care au sejururi de scurtă durată (câteva zile) și la care riscul de diaree trebuie exclus (sportivi de performanță, diplomați în misiuni, afaceri etc.) se pot utiliza antibiotice. Profilaxia cu antibiotice poate fi luată în discuție și pentru unele categorii de pacienți: imunodeprimați, cu boli intestinale inflamatorii, insuficiență renală, diabet etc. Deși vârstnicii, copiii foarte mici și femeile gravide ar putea fi, de asemenea, considerați ca fiind categorii populaționale cu risc crescut în cazul diareii, nu există date care să susțină utilizarea chimioprofilaxiei,

iar alegerea unui agent adecvat ar putea fi dificilă la aceste categorii de pacienți. Antibioticele utilizate frecvent sunt cele neresorbabile.

Măsuri privind alimentele și apa potabilă

Alimentele. Ar trebui evitate următoarele alimente: legume crude, lapte nepasteurizat sau nefiert, alimente conținând lapte nepasteurizat, ouă crude sau insuficient pregătite termic, pește crud, fructe de mare, carne crudă sau insuficient pregătită termic, salate, fructe dacă nu pot fi curățate, înghețata fabricată de localnici (preparatele industriale sunt mai sigure).

Trebuie privite cu prudență alimentele care se consumă reci și cele conservate pe gheață, iar mâncarea gătită trebuie să fie consumată fierbinte/caldă. Toate alimentele să fie protejate de contactul cu mușt ele, care sunt un important factor de contaminare.

Apa potabilă. Călătorul trebuie să evite să consume apă de robinet în țările cu un nivel scăzut de igienă. Apa îmbuteliată (deschisă la servire) este mai sigură, cu condiția să nu fie din sticle reutilizate. Pentru băuturile gazoase, riscul de reutilizare este mai mic, iar mediul acid este puțin propice dezvoltării de microorganisme.

Apa fiartă sau dezinfectată (după filtrare, dacă este tulbure) poate fi folosită în cazul în care apa îmbuteliată nu este disponibilă. Dezinfectarea se poate realiza cu diverse preparate, care trebuie lăsate să acționeze un timp suficient de lung, în funcție de doză. Substanțele utilizate sunt: comprimatele de cloramină, cele pe bază de clor și argint, hipoclorit de sodiu, tinctura de iod, sărurile de argint (sunt disponibile în farmacii sau magazinele cu produse necesare campării). Pentru a îndepărta gustul de clor sau iod al apei dezinfectate se poate folosi un filtru de cărbune activ sau adăuga „anticlor" (produs netoxic pe bază de tiosulfat de sodiu) sau vitamina C pentru apa dezinfectată cu iod. Uneori, sistemele de filtrare a apei sunt eficiente și pentru îndepărtarea microorganismelor.

Concluzii:

- Diareea este cea mai frecventă problemă de sănătate pentru călători, incidența sa putând atinge 50%.
- Contaminarea este alimentară sau hidrică, cauza cea mai frecventă fiind bacteriană, E. coli enterotoxigenă fiind cel mai des implicată.
- Incidența diareii călătorului este influențată de anotimp, patologia preexistentă a călătorului și comportamentul alimentar al acestuia.
- Riscul de diaree este mai mare pentru călătorul din țări industrializate care călătorește în țări cu nivel scăzut de igienă. Riscul este diminuat dacă se evită consumul alimentelor cu risc să fie contaminate (legume și fructe crude, apă neîmbuteliată, cuburi de gheață preparate din apă necontrolată bacteriologic).

• Cel mai frecvent diareea este ușoară, spontan rezolutivă în 1-3 zile, dar care poate fi cauză de disconfort în cursul călătoriei, fără să pună în pericol viața călătorului.

• Nu există vaccinuri care să permită profilaxia acestei afecțiuni.

• Chimioprofilaxia nu este recomandată (cu unele excepții), dar este recomandat autotratamentul, după explicarea acestuia, dar și a situațiilor pentru care este necesară consultarea unui medic.

BIBLIOGRAFIE

1. Steffen R., Van der Linde F., Gyr K., Schär M., Epidemiology of diarrhea in travelers. JAMA 1983;249:1176-80.
2. Hill D.R., Occurrence and self-treatment of diarrhea in a large cohort of Americans traveling to developing countries. Am J Trop Med Hyg 2000;62:585-9.
3. Neal K.R., Hebden J., Spiller R., Prevalence of gastrointestinal symptoms six months after bacterial gastroenteritis and risk factors for development of the irritable bowel syndrome: postal survey of patients. BMJ 1997;314:779-82.
4. Okhuysen P.C., Jiang Z.D., Carlin L., Forbes C., DuPont H.L., Post-diarrhea chronic intestinal symptoms and irritable bowel syndrome in North American travelers to Mexico. Am J Gastroenterol 2004;99:1774-8.
5. Ilnyckyj A., Balachandra B., Elliott L., Choudhri S., Duerksen D.R., Posttraveler's diarrhea irritable bowel syndrome: a prospective study. Am J Gastroenterol.
6. Ostrosky-Zeichner L., Travelers' Diarrhea. In Zuckerman N. Jane (ed.), Principles and Practice of Travel Medicine. John Wiley&Sons L, 2001.
7. von Sonnenburg F., Tornieporth N.,Waiyaki P., et al., Risk and aetiology of diarrhea at various tourist destinations (letter). Lancet 2000;356:133-4.
8. Adachi J.A., Jiang Z.D., Mathewson J.J., et al., Enteroaggregative Escherichia coli as a major etiologic agent in traveler's diarrhea in 3 regions of the world. Clin Infect Dis 2001;32:1706-9.
9. Centers for Disease Control and Prevention, Outbreaks of gastroenteritis associated with noroviruses on cruise ships-United States, 2002. Morb Mortal Wkly Rep (MMWR) 2002;51:1112-5.
10. Jong E.C., Traveler's diarrhea: prevention and self-treatment, Chap. 7. In Jong E.C. (ed.), The Travel and Tropical Medicine Manual, 4th ed. Sanford, Saunders/Elsevier, 2008.
11. Hill D.R., Ericsson C.D., Pearson R.D., et al, The Practice of Travel Medicine: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2006;43:1499-539.
12. Ericsson C.D., DuPont H.L., Mathewson J.J., Single dose ofloxacin plus loperamide compared with single dose or three days of ofloxacin in the treatment of traveler's diarrhea. J Travel Med 1997;4:3-7.
13. Ericsson C.D., DuPont H.L., Mathewson J.J., Optimal dosing of ofloxacin with loperamide in the treatment of non-dysenteric travelers' diarrhea. J Travel Med 2001;8:207-9.
14. Riddle M.S., Connor B.A., Nicholas J., Beeching N.J., et al, Giuidelines for the prevention and treatment of travelers'diarrhea: a graded expert panel report. J Travel Med 2017;24:S63-S80.
15. Sack R.B., Prophylactic antimicrobials for traveler's diarrhea: an early history. Clin Infect Dis 2005;41(Suppl. 8):S553-6.
16. Hoge C.W., Gambel J.M., Srijan A., Pitarangsi C. Echeverria P., Trends in antibiotic resistance among diarrheal pathogens isolated in Thailand over 15 years. Clin Infect Dis 1998;26:341-5.
17. Kantele A., Laaveri T., Mero S., et al, Antimicrobials increase travelers'risk of colonization by extended-spectrum betalactamase-producing Enterobacteriaceae. Clin Infect Dis 2015;60:837-46.
18. Vila J., Vargas M., Ruiz J., Corachan M., Jimenez De Anta M.T., Gascon J., Quinolone resistance in enterotoxigenic Escherichia coli causing diarrhea in travelers to India in comparison with other geographical areas. Antimicrob Agents Chemother 2000;44:1731-3.

INFECȚII INTRAABDOMINALE

PERITONITE

Monica Muntean

Peritonitele reprezintă inflamația peritoneului, consecință a contaminării cavității peritoneale cu microorganisme, a iritației chimice sau a ambelor.

Peritonitele infecțioase se clasifică în: primare, secundare și terțiare, la care se adaugă peritonitele secundare dializei peritoneale. Peritonitele secundare reprezintă complicații ale unei perforații apendiculare sau ulceroase în marea cavitate, iar peritonitele terțiare sunt considerate stadiile finale ale peritonitelor secundare, cu persistența sau reapariția semnelor clinice de peritonită, de sepsis și disfuncție/insuficiență pluriorganică, situație în care rata mortalității poate ajunge la peste 60%. [1,2,3]

PERITONITE PRIMARE

Peritonitele primare apar aproape în exclusivitate la pacienții adulți cirotici cu ascită, fără a se putea evidenția o sursă a infecției. [1]. Riscul dezvoltării peritonitelor primare este mai mare la pacienții cu hemoragie gastrointestinală asociată cu episod de peritonită în antecedente sau cu o concentrație scăzută a proteinelor în lichidul ascitic. [4]

Caracteristici bacteriologice. La pacienții cirotici, bacteriile frecvent izolate sunt *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Streptococcus pneumoniae* și alte specii de streptococi, inclusiv enterococi [1,2], *Enterobacter, Proteus* spp. Bacteriile enterice sunt implicate în aproximativ 7% din cazuri.

Staphylococcus aureus este rar implicat în etiologia peritonitelor primare (2-4%), fiind izolat cu precădere la pacienții cirotici care asociază hernie ombilicală cu eroziuni. [1]

Speciile anaerobe și microaerofile sunt inconstant implicate, posibile explicații fiind activitatea intrinsecă bacteriostatică a lichidului ascitic împotriva *Bacteroides* spp., presiunea parțială a oxigenului relativ crescută în lichidul ascitic, tehnicile bacteriologice anaerobe suboptimale. [5]

Deși bacteriile Gram negative par să domine tablul etiologic al peritonitelor bacteriene primare, *Klebsiella* spp. și *E. coli* fiind cel mai des izolate, datele din literatură indică modificări importante în ultimii ani, fiind tot mai frecvent descrise cazuri de peritonită primară cauzată de bacterii Gram pozitive, bacterii rezistente la chinolone sau chiar multidrog-rezistente. [6,7]. Sunt descrise 3 variante ale peritonitelor primare:

- peritonita monomicrobiană cu lichid nonneutrofilic – descrisă la pacienți fără manifestări clinice de peritonită, caracterizată prin culturi pozitive (cu bacterii comune peritonitelor primare), fără prezența neutrofilelor; poate avea semnificația unei colonizări bacteriene precoce a lichidului peritoneal [1];
- peritonita cu lichid ascitic cu neutrofile și culturi negative – a fost descrisă la circa 35% din cazurile de peritonită primară cu simptomatologie clinică prezentă; numărul neutrofilelor este >250 de elemente/mm^3, cultura bacteriană a lichidului este negativă (în absența antibioterapiei sau pancreatitei), fără o sursă evidentă de infecție intraabdominală [8]; alte boli care evoluează cu un profil similar de celularitate și bacteriologie sunt peritonitele tuberculoase, carcinomatoza peritoneală sau alte procese care duc la activarea complementului sau a citokinelor, cu migrarea leucocitelor în cavitatea peritoneală [1];
- peritonita polimicrobiană – cauzată de perforația intestinală, în contextul unei paracenteze traumatice; celularitatea este <250 de elemente/mm^3, în timp ce frotiul Gram și cultura lichidului ascitic evidențiază mai multe specii bacteriene [1]; la 75% din cazurile de peritonită produse de bacteriile aerobe se asociază bacteriemia [1], rar întâlnită în cazul peritonitelor cu anaerobi. [8]

Patogenie. Cavitatea peritoneală, un spațiu potențial închis, conține aproximativ 50-100 ml de lichid peritoneal și celule ale sistemului imun, predominant macrofage, limfocite și mastocite. [2]. Lichidul peritoneal este seros, conține <30 g/l proteine (predominant albumină) și <250 de leucocite/µl (în general mononucleare). [9,10]

Inervația diferită a celor două foițe ale peritoneului explică simptomele bolii, în mod special durerea cu caracterele și modalitățile dife-

rite de iradiere, în timp ce suprafața mare a peritoneului și rolul său în exsudație se reflectă în severitatea evoluției infecțiilor intraabdominale netratate sau cu tratament tardiv, cu instalarea sepsisului sever cu șoc infecțios și hipovolemic, cu rată mare de mortalitate și în prezent (>50%). [11]

Mecanismele de producere a peritonitelor primare nu sunt pe deplin elucidate, fiind posibilă o cale hematogenă de diseminare a microorganismelor la pacienți cu tulburări ale funcției de detoxifiere hepatică, precum și cu alterări ale circulației portale (hipertensiune portală). [4]. Altă cale posibilă de transmitere este cea limfatică, prin translocație bacteriană, migrarea transmurală din lumenul intestinal sau, în cazul femeilor, din vagin, prin trompele uterine. [1]

Microorganismele sunt capabile să se multiplice în lichidul ascitic, care reprezintă un mediu de creștere benefic, datorită alterării epurării bacteriene de către sistemul reticuloendotelial; astfel, este crescut riscul bacteriemiei și al diseminării infecției în țesuturi susceptibile, cum este lichidul ascitic. Bacteriemia primară cu enterobacterii este o complicație frecventă a cirozei hepatice, cu diseminarea infecției la nivel pleural sau endocardic. [1]. În același timp, la pacienții alcoolici sau cu boli hepatice severe, capacitățile fagocitice și opsonice ale neutrofilelor sunt diminuate, iar nivelul seric al complementului este scăzut. [10]. Afectarea imunității nespecifice este direct proporțională cu severitatea afectării funcției hepatice. [12]

Infecția lichidului ascitic stimulează creșterea semnificativă a citokinelor proinflamatorii (TNF-α, IL-1, IL-6) și a moleculelor solubile de adeziune, atât în ser, cât și în exsudatul peritoneal. [11]. Aceste citokine sunt produse de macrofage și alte celule gazdă, ca răspuns la stimulul indus de bacterii și produsele lor, precum endotoxinele.

O altă sursă este translocarea directă a citokinelor prin peretele intestinal. [1]. Pe modele experimentale de peritonită s-a dovedit că anticorpii anti-endotoxină au efect protectiv, reducând mortalitatea. [1,13]

Aceste molecule sunt răspunzătoare de o serie de manifestări sistemice și abdominale ale peritonitelor, având ca și consecință creșterea considerabilă a exsudatului proteic în spațiul peritoneal și eliberarea factorilor de chemoatracție din macrofagele peritoneale, cu atragerea neutrofilelor și monocitelor. [14]. Macrofagele peritoneale induc și activarea locală a cascadei coagulării, cu depuneri de fibrină în jurul focarelor inflamatorii și dezvoltarea consecutivă a abceselor de perete abdominal și diseminarea ulterioară a infecției în cavitatea abdominală. [2,14]

Activarea macrofagelor peritoneale în contextul inflamației acute induce stimularea sistemului adrenergic abdominal, cu scăderea peristaltismului intestinal și apariția ileusului, care vor favoriza multiplicarea bacteriană, translocarea microorganismelor și a produșilor lor din lume-

nul intestinal în limfonodulii abdominali, în marea cavitate peritoneală și în circulația portală. [15]. Alterarea permeabilității peretelui intestinal este responsabilă de sechestrarea unei cantități importante de lichid peritoneal în lumenul anselor, cu hipovolemie sistemică. [14]

Citokinele proinflamatorii sunt responsabile de creșterea activității plasmatice a reninei, cu hipotensiune arterială secundară și dezvoltarea insuficienței renale, aceasta fiind factorul predictiv cel mai sensibil al mortalității în cazurile de peritonită primară complicată. [1]

Manifestări clinice. Simptomatologia comună a peritonitelor primare este reprezentată de febră (80% dintre pacienți), ascită (precedă de obicei instalarea infecției), dureri abdominale, semne de iritație peritoneală, instalate de obicei brusc. [1]. Întrucât manifestările clinice pot fi subtile sau atipice, absența semnelor comune nu exclude peritonita, motiv pentru care este obligatorie recoltarea de lichid ascitic la orice pacient cirotic cu ascită și febră. [10]. La pacienții cirotici, peritonita primară se asociază frecvent cu alte tulburări caracteristice stadiilor finale ale hepatopatiei (sindrom hepatorenal, encefalopatie progresivă, hemoragie digestivă superioară). [1,11]

Peritonita tuberculoasă primară are un debut insidios, cu febră, scădere în greutate, transpirații nocturne, distensie abdominală, colecție ascitică, iar laparoscopia diagnostică evidențiază prezența a multipli noduli granulomatoși la nivelul peritoneului și omentului. [1,11]

Diagnostic pozitiv. Diagnosticul pozitiv al peritonitelor acute se bazează pe simptomele clinice amintite, care pot fi adeseori atipice sau nespecifice și se confirmă pe baza explorărilor paraclinice.

Examinările hematologice și biochimice sunt nespecifice, permițând evaluarea statusului biologic general al pacientului și aprecierea severității evoluției. De regulă este prezentă leucocitoza, cu neutrofilie; cazurile cu evoluție sistemică prezintă niveluri crescute ale procalcitoninei, asociat cu acidoză metabolică, insuficiență renală cu diselectrolitemie (secundare sepsisului și hemoconcentrației consecutive pierderilor mari de lichid în cavitatea peritoneală).

Paracenteza și examenul lichidului peritoneal confirmă diagnosticul de peritonită pe baza analizei aspectului lichidului, a examenului citologic și biochimic, iar frotiul Gram și examenul bacteriologic permit precizarea etiologiei infecției. În același timp este indicată recoltarea simultană de hemoculturi, atât pentru a crește șansele de identificare a agentului etiologic, cât și pentru evaluarea prognosticului evolutiv al cazului, peritonitele asociate cu bacteriemie și sepsis având un prognostic rezervat. [1,2,11]

În cazul peritonitelor primare, identificarea unui număr >250 de polimorfonucleare/mm^3 confirmă peritonita, chiar în prezența culturilor

negative (40% din cazuri). [1,4]. Concentrația proteinelor totale din lichidul ascitic permite diferențierea peritonitelor primare de cele secundare, în cele primare aceasta fiind <1 g/dl. Concentrația cea mai crescută este întâlnită în peritonita tuberculoasă. [10,11]

Caracteristicile microbiologice ale lichidului diferă de cele ale peritonitelor secundare prin identificarea, în cazul peritonitelor primare, a unui singur micoorganism, cel mai frecvent *E. coli* sau alți aerobi (*Streptococcus* spp.), rar anaerobi. Diagnosticul microbiologic este destul de dificil, întrucât încărcătura microbiană este scăzută. Din acest motiv, se recomandă însămânțarea lichidului peritoneal pe medii de hemocultură, recoltarea simultană de hemoculturi, chiar și în absența febrei, cu însămânțarea cât mai rapidă a produsului față de momentul recoltării. [1,10]

Diagnosticul pozitiv al peritonitei primare trebuie să includă și investigații complementare, pentru excluderea unei surse de infecție primară intraabdominală (computer-tomografie abdominală, ultrasonografie abdominală, celioscopie). [1,2,10]

Prognostic. Tratamentul peritonitei primare este eficient la majoritatea pacienților cirotici, însă, datorită complicațiilor frecvente care se asociază cu stadiile finale ale cirozei, rata mortalității globale este aproximată la 95%. [4]. Factorii cu prognostic agravant sunt reprezentați de: insuficiența renală, hipotermia, hiperbilirubinemia, hipoalbuminemia. [1,2]

Prognosticul pe termen lung al pacienților cu suferință hepatică severă, care dezvoltă peritonită primară spontană, este rezervat: rata mortalității la 1 și 2 ani este de 70 și 80%. [16]. Prognostic favorabil au peritonitele cauzate de germeni Gram pozitivi, cu tratament precoce antibacterian și fără insuficiență renală, rata supraviețuirii fiind peste 90%. [1,10]

Tratament. Deoarece rezultatele microbiologice în peritonitele primare sunt adesea negative, tratamentul antimicrobian se va iniția pe principii empirice și se va ajusta în funcție de rezultatele culturii și antibiogramei. [17]

Există relativ puține date despre antibioterapia optimă (antibiotic, doză) în peritonita primară. Cefalosporinele de generația a III-a s-au dovedit la fel de eficiente ca și asocierea ampicilinei cu aminoglicozide, avantajul cefalosporinelor fiind acela că evită nefrotoxicitatea, frecvent întâlnită la această categorie de pacienți, precum și posibila rezistență la fluorochinolone a enterobacteriilor, urmare a administrării repetate a acestei grupe de antibiotice în scop profilactic. [1,18]. Alternativele de tratament sunt reprezentate de carbapeneme (imipenem, meropenem, ertapenem, doripenem), combinația de betalactamine cu inhibitori de betalactamază (ampicilină/sulbactam, piperacilină/tazobactam, cefoperazonă/sulbac-

tam, ticarcilină/clavulanat), noile fluorochinolone (levofloxacin, moxifloxacin). [1,4]. La pacienții fără complicații ale peritonitei, se consideră că terapia orală este la fel de eficientă ca și cea intravenoasă. [4]. În ciuda tendinței de modificare a pattern-ului etiologic al peritonitelor bacteriene primare (creșterea prevalenței patogenilor Gram pozitivi), cefalosporinele de generația a III-a reprezintă încă o opțiune de tratament empiric eficient la pacienții fără carcinom hepatocelular. [7]

Peritonita primară bacteriană produsă de *S. pneumoniae* sau alți streptococi se tratează cu doze mari de penicilină, ceftriaxonă sau cefotaxim. Pentru tulpinile rezistente se recomandă administrarea vancomicinei. [19]

Peritonitele stafilococice, produse de tulpini meticilino-sensibile, se tratează cu oxacilină sau cefalosporine de generația I (cefazolin); pentru pacienții cu alergie la betalactamine sau cu infecție cu tulpini meticilino-rezistente, alternativele sunt reprezentate de vancomicină, daptomicină, linezolid. [19]

Pentru cazurile în care se izolează *Pseudomonas aeruginosa,* se recomandă tratament cu peniciline anti-Pseudomonas, ceftazidim, cefepim, aztreonam, carbapeneme sau fluorochinolone anti-Pseudomonas (ciprofloxacin). [20]

Terapia antibiotică va fi continuată chiar și în cazul în care culturile sunt sterile, monitorizarea eficienței terapiei fiind apreciată după criterii clinice (ameliorarea stării generale, scăderea cantității de lichid ascitic) și biologice (scăderea procentului de PMN în lichidul de ascită cu >25%) în 24-48 de ore de la instituirea terapiei antibiotice. [1,21]

În cazul unei evoluții favorabile a peritonitei, nu se impune paracenteză de control pentru verificarea sterilității lichidului și scăderea numărului PMN; aceasta își găsește justificarea doar în cazul eșecului răspunsului clinic sau în cazul identificării unui microorganism deosebit de cele comune. De asemenea, nu este necesară administrarea intraperitoneală de antibiotice. [1]

Durata terapiei antibiotice este de 10-14 zile, în cazul unei evoluții favorabile. [1,21]

În cazurile de peritonită asociată cu insuficiență renală s-a dovedit utilă administrarea de albumină umană. [20]

Profilaxie. Pacienții care au prezentat un episod de peritonită primară au o probabilitate crescută de a dezvolta alte episoade în primul an. Diverse studii meta-analitice [22,23,24] au dovedit că profilaxia antibiotică administrată pacienților cirotici cu peritonită primară reduce rata mortalității globale și riscul infecției bacteriene. Profilaxia antibiotică prelungită ridică însă problema selectării tulpinilor bacteriene enterice rezistente, care pot produce, în consecință, infecții spontane peritoneale. De aceea, se reco-

mandă profilaxia intermitentă orală cu norfloxacin (400 mg zilnic), trimetoprim-sulfametoxazol (2 comprimate doză unică la 5 zile, săptămânal). [6,23,24]. Datorită riscului crescut de a dezvolta sindrom hepatorenal și a ratelor mari de mortalitate, profilaxia peritonitei primare de etiologie bacteriană este indicată în următoarele situații [6]: hemoragie acută digestivă, stadiu avansat de fibroză hepatică (ciroză) cu nivel scăzut de proteine în lichidul de ascită și un episod anterior de peritonită primară de etiologie bacteriană.

PERITONITE SECUNDARE ŞI TERŢIARE

Peritonitele secundare sunt cauzate de diseminarea microorganismelor din tractul gastrointestinal sau tractul genitourinar în cavitatea peritoneală, urmare a pierderii integrității barierei mucoasei. [1]

Procesele primare intraabdominale care pot produce peritonite secundare sunt multiple: perforații ale ulcerului gastric sau duodenal; perforații traumatice uterine, ale vezicii urinare, stomacului sau la nivelul cadrului colic; perforații spontane ale ulcerațiilor produse de infecțiile cu *Salmonella typhi, Mycobacterium tuberculosis, Entamoeba histolytica, Strongyloides* spp., *Cytomegalovirus* (CMV), la pacienții imunocompromiși; apendicită, diverticulită, tiflită (inflamația cecului) sau ulcerații ale cecului (la pacienții imunocompromiși: infecție HIV, transplant de organe solide, medicație mielosupresivă), neoplazii intestinale, gangrenă intestinală secundară infarctului intestinomezenteric, ocluzie intestinală sau obstrucție; colecistită supurativă; peritonită biliară; pancreatită; contaminarea peritoneală sau desfacerea unei anastomoze chirurgicale abdominale; avort septic, sepsis puerperal, endometrite postoperatorii sau complicații ale dispozitivelor intrauterine; prostatite supurative; ruptura peritoneală a unui abces visceral (renal, perirenal, tuboovarian, hepatic, splenic, pancreatic). [1]

Peritonita secundară poate fi consecința complicației majore a dializei peritoneale (PSDP), prin ruptura șuntului peritoneovenos sau ventriculoperitoneal. [1]

Peritonitele terțiare sunt definite ca stadii tardive ale peritonitelor, în care se constată persistența semnelor clinice de peritonită sau semne sistemice de sepsis, după tratamentul unei peritonite secundare; în aceste cazuri, din exsudatul peritoneal se izolează germeni cu virulență scăzută (enterococi, fungi) sau nu se izolează microorganisme. [1]

Caracteristici microbiologice. Majoritatea cazurilor de peritonită secundară sunt produse de microorganismele endogene care constituie

flora de colonizare intestinală. Inconstant se izolează microorganisme exogene, cum ar fi: *Staphylococcus aureus, Neisseria gonorrhoeae, Pseudomonas aeruginosa, Mycobacterium tuberculosis, Candida* spp. [1]

Întrucât perforația tractului gastrointestinal reprezintă cel mai frecvent proces patologic cauzator, cunoașterea distribuției calitative și cantitative a microflorei normale prezente la diferite niveluri anatomice ale tractul gastrointestinal este importantă pentru întelegerea spectrului infecțiilor intraabdominale, inclusiv cele cu anaerobi. [2]

Flora rezidentă a tractului gastrointestinal la indivizii sănătoși prezintă o compoziție complexă, variabilă în funcție de segmentul tractului, însă remarcabil de stabilă pe parcursul vieții. [2]. Stabilitatea florei intestinale este menținută prin intervenția mai multor factori: prezența microflorei normale care asigură un echilibru competitiv al colonizării, motilitatea, pH-ul local, fluxul biliar, producerea de diverse substanțe cu efecte antimicrobiene de către epiteliul intestinal și unele microorganisme intestinale (enterocinele enterobacteriilor). [1,2]

Densitatea și diversitatea florei intestinale crește spre segmentul distal al tubului digestiv. Un număr de peste 500-600 de specii microbiologice distincte pot fi cultivate din materiile fecale, proporția microorganismelor fiind de 10 ori mai mare față de celulele intestinale. [2]

Stomacul și intestinul subțire proximal sunt colonizate cu o floră relativ săracă ($<10^4$/ml), tranzitorie, vehiculată de alimente, reprezentată de microorganisme facultative Gram pozitive *(streptococi)* și microorganisme salivare (*Candida* spp., *lactobacili*). [1,2]. Jejunul, în condiții normale, nu are floră rezidentă sau, dacă este prezentă, este redusă, formată de speciile salivare.

Microflora regiunii distale a intestinului subțire realizează o tranziție spre microflora colonului, fiind prezente microorganisme aerobe *(E. coli, enterococi)* și anaerobe *(Bacteroides fragilis)*, în concentrație scăzută față de cea a colonului (10^3-10^8/ml). [1]

Concentrația microorganismelor crește mult la nivelul colonului, întâlnindu-se până la 10^8 aerobi (*E. coli, Klebsiella* spp., *Streptococcus viridans, enterococi, Eubacterium* spp., *Proteus* spp., *Enterobacter* spp.) și 10^{11} anaerobi/g de materii fecale sau pe ml de aspirat intestinal (*B. fragilis, Bacteroides* spp., *Bifidobacterium* spp., *Peptostreptococcus micros, Prevotella intermedia, Fusobacterium* spp., *Clostridium* spp.). Flora rezidentă a colonului este relativ stabilă, dar poate fi alterată semnificativ de antibioterapie, spitalizări frecvente. [1,25]

Independent de eforturile de îmbunătățire a diagnosticului bacteriologic al peritonitelor, în special cu anaerobi, uzual din exsudatul peritoneal se identifică 5 specii bacteriene, de obicei 3 specii anaerobe (*Bacteroides* spp.) și 2 specii aerobe *(E. coli, enterococi)*. [1]. Speciile obligat anaerobe izolate (*Bacteroides* spp.) din exsudatele peritoneale s-au dovedit mult

mai tolerante la oxigen, deținând și factori de virulență diferiți de restul microflorei intestinale. [1]

Anaerobii sunt responsabili de 96% din cazurile de peritonită secundară datorată perforației colonice (post-apendicită, tiflită, diverticulită etc.). [1,2,10]. Infecțiile intraabdominale dezvoltate în cursul internării în diverse servicii medicale, după administrarea unor antibiotice cu spectru larg, sunt produse de microorganisme rezistente de tipul: *Candida* spp., *enterococi, Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Acinetobacter* spp. și *Pseudomonas aeruginosa.* [26]

Patogenie. Peritonitele secundare sunt infecții mixte, implicând predominant specii facultativ sau obligat anaerobe, în asocieri sinergice.

Virulența bacteriilor care cauzează peritonite este accentuată de contactul intraperitoneal al anumitor microorganisme cu diverse substanțe (mucus, enzime, hemoglobină, secreții gastrice, pancreatice sau bilă). [1,2,10]. Unul din mecanismele posibile este efectul hemoglobinei libere de blocare a influxului granulocitelor în cavitatea peritoneală, precum și diminuarea chemotactismului granulocitelor și al monocitelor. Acest efect a fost dovedit în cazul infecțiilor cu *Enterobacteriaceae* și *Clostridium perfringens.* [1]

Creșterea permeabilității vasculare peritoneale are ca rezultat creșterea cantității de lichid și fibrină intraperitoneal, cu diluarea consecutivă a proteinelor opsonice din acest spațiu. [1]. Blocarea bacteriilor între straturile de fibrină limitează răspândirea lor, însă favorizează formarea de abcese, prin izolarea bacteriilor față de mecanismele de apărare nespecifică (fagocitoza intraperitoneală). [1]

În mod similar, s-au descris niveluri crescute ale endotoxinelor plasmatice și peritoneale în cazul infecțiilor intraabdominale severe, fără a avea o valoare prognostică semnificativă. [27]

Speciile anaerobe pot fi rezistente la mecanismele de apărare ale gazdei; *Bacteroides fragilis* a dovedit rezistență față de activitatea bactericidă a serului în anumite studii. [1]

Examenul bacteriologic al lichidului peritoneal în cazul peritonitelor secundare evidențiază în general prezența mai multor specii de microorganisme, care sugerează localizarea procesului patologic inițial. Astfel, prezența unei încărcături bacteriene reduse (10^3-10^5/ml), cu predominanța microorganismelor din flora orofaringiană (cu identificarea în egală măsură de germeni aerobi și anaerobi), sugerează mai degrabă un proces gastroduodenal, decât o perforație a colonului. Însă identificarea unei încărcături bacteriene crescute (>10^8/ml), cu predominanța germenilor anaerobi, este puternic semnificativă pentru o localizare a procesului patologic inițial la nivelul colonului. [10]

O altă caracteristică a peritonitelor secundare, pe lângă polimorfismul bacterian, este reprezentată de lipsa de răspuns la terapia antibiotică, aceste peritonite necesitând tratamentul chirurgical al procesului inițial.

Manifestări clinice. Simptomatologia clinică a peritonitelor secundare la debut este de tip localizat, sugerând procesul patologic inițial. [1]. Prin extinderea procesului infecțios la foițele peritoneale, durerile abdominale se intensifică, în special când este afectat peritoneul parietal, care este mai bogat inervat decât cel visceral, durerile devenind difuze. Pe parcursul evoluției se asociază semnele clinice de iritație peritoneală (dureri spontane și la palparea abdomenului, intensificate de manevrele care cresc presiunea intraabdominală, grețuri, vărsături, tranzit intestinal accelerat), adeseori pacienții fiind afebrili.

În cazul în care nu sunt diagnosticate și tratate precoce, peritonitele secundare se agravează rapid prin evoluție spre sepsis sever, cu disfuncții organice multiple, dezvoltare de abcese abdominale, fiind asociate cu o rată înaltă a mortalității. [2,10]

Diagnostic pozitiv. Diagnosticul peritonitelor secundare se bazează pe aceleași criterii ca și în cazul peritonitelor primare:

- sindrom inflamator de tip bacterian (leucocitoză, neutrofilie și deviere la stânga a formulei leucocitare), însă în cazurile de peritonite cu lichid peritoneal masiv, leucocitele sunt mobilizate intraperitoneal, evidențiindu-se leucopenie cu predominanța formelor imature de polimorfonucleare în formula leucocitară;
- hemoconcentrația și deshidratarea se reflectă în creșterea hematocritului, ureei sanguine și glicemiei, glicozuriei;
- metodele imagistice (radiografia abdominală, ultrasonografia și CT abdominală, native sau cu substanță de contrast: Galium, leucocite marcate cu Indium, rezonanța magnetică nucleară – RMN) completează diagnosticul, permițând evaluarea posibilelor complicații și devenind obligatorii în cazul abceselor secundare infecțiilor intraabdominale. [1]

Laparoscopia în cazul peritonitelor secundare este utilă, permițând aspirarea lichidului din cavitatea peritoneală, cu examinarea bacteriologică. [28]

Paracenteza este metoda de bază pentru diagnosticul peritonitelor, prin examinările biochimice, de celularitate, bacteriologice ale lichidului de ascită. [29]. Diagnosticul bacteriologic al acestor infecții este dificil, necesitând un mediu cu nivel scăzut al oxigenului, al potențialului de oxidoreducere și cu prezența unor nutrienți necesari pentru metabolismul anaerobilor (vitamina K, arginină, ser etc.). [1]

Hemoculturile sunt utile în cazul infecțiilor intraabdominale asociate îngrijirilor medicale. [1]

Diagnostic diferențial. Include pneumonia, herpes zoster, porfiria, febra familială mediteraneană, saturnismul, lupusul eritematos sistemic, uremia, cetoacidoza diabetică.

Prognostic. Prognosticul pacienților cu peritonită secundară depinde de multipli factori (vârsta, bolile asociate, durata contaminării peritoneale, prezența compușilor străini de tipul bilei, secreției pancreatice, bariului), procesul primar infecțios intraabdominal, microorganismul implicat. [1]

Mortalitatea este mai crescută în cazul peritonitelor cu sursă de contaminare gastrointestinală distală. Indicele de mortalitate variază de la 3,5% la pacienții cu peritonite secundare traumatismelor penetrante abdominale, la peste 60% la pacienții care dezvoltă insuficiențe pluriorganice. [1,2]

Tratament. Managementul peritonitelor secundare și terțiare include tratamentul antibiotic și măsuri suportive pentru menținerea funcțiilor vitale.

Rolul antibioterapiei în tratamentul infecțiilor cauzate de anaerobi sau de asocierile de anaerobi cu specii facultative este dificil de precizat, în aceste situații tratamentul chirurgical fiind electiv, administrarea doar a antibioterapiei fiind grevată de riscul de a masca manifestările clinice ale unei infecții localizate.

Tratamentul antibiotic reduce semnificativ mortalitatea pacienților cu bacteriemie produsă de speciile de *Bacteroides* și *Enterobacteriaceae.* [1,25]. Alegerea antibioticului trebuie să țină cont de următoarele principii: penetrabilitate ridicată la locul infecției, astfel încât concentrația antibioticului să depășească densitatea locală bacteriană, inactivarea metabolică, pH-ul și potențialul redox scăzut la locul infecției, prezența produșilor de necroză tisulară și a produșilor bacterieni care scad eficiența antibioticului. [1]

Terapia antibiotică trebuie inițiată imediat după recoltarea produselor biologice (hemocultură, lichid ascitic), pe baza criteriilor empirice de tratament, întrucât izolarea, identificarea și testarea sensibilității la antibiotice a speciilor anaerobe, spre deosebire de cele aerobe, nu este posibilă în orice laborator clinic. În aceste situații, este utilă publicarea periodică de către centrele medicale care au aceste posibilități de rapoarte medicale cu privire la speciile anaerobe izolate într-o anumită regiune geografică. [1]

Din cauza etiologiei polimicrobiene, tratamentul empiric al acestor infecții se va iniția cu antibiotice cu spectru larg, în monoterapie sau în asociere, fără să existe un consens în această privință. Există totuși un consens asupra spectrului antibioterapiei, decurgând din etiologia acestor infecții, și anume: enterobacterii facultative Gram negative *(E. coli)* și bacilii Gram negativi anaerobi *(Bacteroides fragilis).* [1]

Antibioticele recomandate pentru tratamentul infecțiilor intraabdominale complicate sunt redate în tabelul I.

TABELUL I Antibioterapia recomandată în tratamentul peritonitelor secundare și terțiare [1]

Tipul terapiei	Infecții ușoare și moderat severe*	Infecții cu severitate crescută**
Monoterapie		
Betalactamine + inhibitori de betalactamază	ampicilină/sulbactam ticarcilină/acid clavulanic	piperacilină/tazobactam
Carbapeneme	ertapenem	imipenem/cilastatin *sau* meropenem sau doripenem
Glicilcicline		tigeciclină
Asocieri antibiotice		
Bazat pe cefalosporine	cefazolină *sau* cefuroxim *asociat cu* metronidazol	cefotaxim, ceftriaxonă, ceftazidim, cefepim *asociat cu* metronidazol
Bazat pe fluorochinolone	moxifloxacin – *singur* ciprofloxacin *sau* levofloxacin, *fiecare asociat cu* metronidazol	ciprofloxacin *asociat cu* metronidazol
Bazat pe monobactami		aztreonam *asociat cu* vancomicină *sau* clindamicină *asociată cu* metronidazol

* Recomandate în infecțiile intraabdominale comunitare.
** Recomandate în infecțiile intraabdominale comunitare cu severitate mare, infecțiile intraabdominale asociate îngrijirilor medicale și peritonitelor terțiare.

Durata terapiei antibiotice depinde de severitatea infecției, răspunsul clinic după tratamentul chirurgical, normalizarea numărului leucocitelor. Ea trebuie inițiată înaintea intervenției, continuată în timpul și 5-7 zile după intervenția chirurgicală. [25,30]. Atunci când toleranța pacientului permite, se recomandă terapie secvențială, continuarea terapiei pe cale orală reducând și riscurile asociate cateterelor intravenoase. [1,25].

Terapia cu oxigen hiperbar inhibă sau chiar distruge *Clostridium perfringens* și reduce producția de toxină, deoarece această specie anaerobă este sensibilă la oxigen. [1]

Eficacitatea clinică a imunomodulatorilor (anticorpi anti-TNF, antiendotoxină, antagoniști ai receptorilor IL-1) și proteinei C activate nu este încă dovedită. [31]

PERITONITE SECUNDARE DIALIZEI PERITONEALE

În 60-90% din cazuri se identifică germeni Gram pozitivi *(Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus aureus, Streptococcus* spp., *difteroizi),*

microorganisme care se regăsesc în flora tegumentară. Etiologia Gram negativă este implicată în 15-30% din cazuri (*E. coli, Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Pseudomonas* spp.) [1], în aceste cazuri translocația enterobacteriilor în cavitatea peritoneală fiind favorizată de introducerea soluțiilor hipertone în peritoneu.

Infecțiile cu anaerobi reprezintă o etiologie rară a PSDP, alături de *Acinetobacter* spp. și *Candida albicans*. [32]

Recomandările de tratament empiric includ acoperirea spectrului Gram pozitiv cu cefalosporine de generația I sau vancomicină, iar a celui Gram negativ cu cefalosporine de generația a III-a și aminoglicozide. În absența semnelor de sepsis, administrarea tratamentului pe cale intraperitoneală este preferată în detrimentul căii intravenoase. Datale privind dozele necesare în caz de peritonită secundară dializei peritoneale sunt extrem de puține, în prezent fiind recomandată administrarea tratamentului antibiotic o singură dată pe zi, în perfuzie cu durată lungă de timp. [33-35]

BIBLIOGRAFIE

1. Levison M.E. , Bush L.M., Peritonitis and intraperitoneal abscesses. In Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed., p. 1011-1033.
2. Marshall J.C., Intra-abdominal infections. Microbes Infect 2004;6:1015-1025.
3. Malangione M.A., Evaluation and management of tertiary peritonitis. Am Surg 2000;66:157-16.
4. Mowat C., Stanley A.J., Spontaneous bacterial peritonitis – diagnosis, treatment and prevention. Aliment Pharmacol Ther 2001;15:1851-1859.
5. Scheckman P., Onderdonk A.B., Bartlett J.G., Anaerobes in spontaneous peritonitis. Lancet 1977;2:122.
6. Facciorusso A., Antonino M., Orsitto E., Sacco R., Primary and secondary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: current state of the art. Exp Rev Gastroenterol Hepatol 2019:1-9.
7. Sunjaya D.B., Lennon R.J., Shah V.H., Kamath P.S., Simonetto D.A., Prevalence and Predictors of Third-Generation Cephalosporin Resistance in the Empirical Treatment of Spontaneous Bacterial Peritonitis. Mayo Clinic Proceedings, 2019.
8. Runyon B.A., Hoefs J.C., Culture-negative neutrocytic ascites: a variant of spontaneous peritonitis. Hepatology 1984;4:1209-1211.
9. Heemken R., Gandawidjaja L., Hau T., Peritonitis: pathophysiology and local defense mechanisms. Hepato-Gastroenterol 1997;44(16):927-936.
10. Longo D.L., Fauci A.S., Kasper D.L., Hauser S.L., Jameson J.L., Loscalzo J. (eds.), Intraabdominal infections and abscesses. In Harrison's Principles of Internal Medicine, 18thed., p. 792-795.
11. Grigorescu Sido F., Ontogeneză și anatomie. În Grigorescu M., Pascu O. (sub red.), Tratat de gastroenterologie clinică. Edit. Tehnică, București, 1997, p. 11-820.
12. Rimola A., Soto R., Bory F., et al, Reticuloendothelial system phagocytic activity in cirrhosis and its relation to bacterial infections and prognosis. Hepatology 1984;4:53-58.
13. Giron-Gonzales J.A., Rodriquez-Ramos C., Elvira J., et al, Serial analysis of serum and ascitic fluid levels of soluble adhesion molecules and chemokines in patients with SBP. Clin Exp Immunol 2001;123:56-61.

14. Broche A., Tellado J., Defense mechanisms of the peritoneal cavity. Curr Opin Crit Care 2001;7(2):105-116.
15. Wells C.L., Rotstein O.D., Pruett T.L., Simmons R.L., Intestinal bacteria translocate into experimental intra-abdominal abscesses. Arch Surg 1986;121:102-107.
16. Andreu M., Sola R., Sitges-Sirra A., et al, Risk factors for spontaneous bacterial peritonitis in patients with ascites. Gastroenterology 1993;104:1133-1138.
17. Soared-Weiser K., Paul M., Beegs M., Evidence based case report. Antibiotic treatment for spontaneous bacterial peritonitis. BMJ 2002;324:100-103.
18. Fernandez J., Navasa M., Gomez J., et al, Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. Hepatology 2002;35:140-148.
19. Solomkin J.S., Mazuski J.E., Bradley J.S., et al, Diagnosis and Management of Complicated Intra-abdominal Infection in Adults and Children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2010;50 (2):133-164.
20. Sort P., Navasa M., Arroyo V., et al, Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. N Engl J Med 1999;341:403-409.
21. Runyon B.A., Hoefs J.C., Spontaneous vs. secondary bacterial peritonitis: differentiation by response of ascitic fluid neutrophil count to antimicrobial therapy. Arch Intern Med 1986;146:1563-1565.
22. Soris-Weiser K., Bregs M., Tur-Kaspa R., et al, Antibiotic prophylaxis of bacterial infections in cirrhotic inpatients: a metaanalysis of randomized controlled trials. Scand J Gastroenterol 2003;38:193-200.
23. Terg R., Fassio E., Guevara M., et al, Ciprofloxacin in primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a randomized, placebo-controlled study. J Hepatol 2008;48:774-779.
24. Fernandez J., Navasa M., Planas R., et al, Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. Gastroenterology 2007;133:818-824.
25. Solomkin J.S., Mazuski J.E., Baron E.G., et al, Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intraabdominal infections. Clin Infect Dis 2003;37:997-1005.
26. Rotstein O.D., Pruett T.L., Simmons R.L., Microbiologic features and treatment of persistent peritonitis in patients in the intensive care unit. Can J Surg 1986;29:247-250.
27. Fugger R., Hamilton G., Rogy M., et al, Prognostic significance of endotoxin determination in patients with severe intraabdominal infection. J Infect Dis 1990;161:1314-1315.
28. Sanna A., Adani G.L., Anani G., et al, The role of laparoscopy in patients with suspected peritonitis: experience of a single institution. J Laparoendosc Adv Surg Tech A 2003;13:17-19.
29. Montravers G., Gauzit R., Muller C., et al, Emergence of antibiotic resistant bacteria in cases of peritonitis after intraabdominal surgery affects the efficacy of empirical antimicrobial therapy. Clin Infect Dis 1996;23:486-494.
30. Mazuski J.E., Sawyer R.G., Nathens A.B., et al, The Surgical Infection Society Guidelines on Antimicrobial Therapy for Intraabdominal Infections: evidence for the recommendations. Surg Infect (Larchmt) 2002;3:175-233.
31. Bernard G.R., Vincent J.C., Laterre P.F., et al, Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. N Engl J Med 2001;344:699-709.
32. Kim D.K., Yoo T.H., Ryu D.R., et al, Changes in causative organisms and their antimicrobial susceptibilities in CAPD peritonitis: a single center's experience over one decade. Perit Dial Int 2004;24:424-432.
33. Mancini A., Piraino B., Review of Antibiotic Dosing with Peritonitis in APD. Peritoneal Dialysis International. J Int Soc Perit Dial 2019;39(4):299-305.
34. Li P.K., Szeto C.C., Piraino B, de Atreaga J., Fan S , Figueiredo A.E., et al, ISPD peritonitis recommendations: 2016 update on prevention and treatment. Perit Dial Int 2016;36:481-508.
35. Ballinger A.E., Palmer S.C., Wiggins K.J., Craig J.C., Johnson D.W., Cross N.B., et al, Treatment for peritoneal dialysis-associated peritonitis. Cochrane Database Syst Rev 2014;4:CD005284.

SUPURAȚII INTRAABDOMINALE LOCALIZATE

DIVERTICULITA

Monica Muntean

Diverticulita reprezintă inflamația și infecția peretelui intestinal, fiind considerată complicația cea mai frecventă a diverticulozei. [1,2]. Deși incidența diverticulitei crește cu vârsta, studiile clinice dovedesc că aceasta are o severitate mai crescută la vârste tinere (<40 de ani). [3]. Printre factorii de risc pentru apariția diverticulitei se enumeră terapia anterioară cu corticosteroizi, antiinflamatorii nonsteroidice sau opioide. [1]

Ca majoritatea peritonitelor secundare, diverticulita este o infecție polimicrobiană produsă de diferitele specii de bacterii endogene anaerobe și facultative: *Bacteroides* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Enterobacteriaceae, Streptococcus viridans, Enterococcus.* [1]

Patogenie. Patogenia diverticulitei se aseamănă oarecum cu cea a apendicitei acute: obstrucția coletului diverticulului prin fecaliți, urmată de acumularea de mucus, exacerbarea florei intestinale, inflamarea peretelui intestinal și a țesuturilor adiacente, uneori perforație intestinală. De asemenea, studiile recente au ridicat și problema implicării unui proces cronic inflamator, indus de modificarea microflorei intestinale secundară dietelor moderne sărace în fibre. [1]

Perforația diverticulară reprezintă cea mai frecventă complicație; aceasta poate rămâne localizată, cu inflamație colonică localizată și formarea de flegmoane sau abcese peridiverticulare; în cazul perforațiilor sau al nerecunoașterii complicațiilor, abcesele pot fi extinse, cu diseminare la distanță, producând peritonită diseminată, mase inflamatorii diseminate intraabdominal, fistulizare, contaminare fecaloidă (în cazul rupturii diverticulului în cavitatea peritoneală). [1,3,4]

Manifestări clinice. Simptomele diverticulitei necomplicate sunt similare cu cele ale unei apendicite, diferind prin localizarea tipică a simptomelor în flancul stâng abdominal; spre deosebire de apendicită, durerile sunt recurente, asociate cu febră, grețuri, vărsături, modificări ale tranzitului intestinal, uneori striații hemoragice ale fecalelor, manifestări urinare. [5,6,7]

Examenul obiectiv evidențiază sensibilitate abdominală, apărare musculară, distensie dureroasă intestinală la nivelul flancului abdominal stâng sau în hipogastru; zgomotele intestinale pot fi normale sau dimi-

nuate; pot fi prezente mase abdominale palpabile, sensibile, produse de procesul inflamator intestinal. Accentuarea zgomotelor intestinale poate reflecta prezența unei ocluzii prin stenoze intestinale, situație întâlnită în cazul diverticulitelor recurente.

Prezența unui sindrom febril, cu apărare musculară fermă reprezintă semnele unei peritonite generalizate secundare unei perforații intestinale. Diseminările la distanță, cu abcese hepatice și pileflebită sunt rare. [1,5,7]

Diagnostic. Suspiciunea diagnostică în cazul diverticulitei se pune pe baza simptomelor clinice și a modificărilor obiective, însă majoritatea pacienților prezintă diverse condiții asociate. De asemenea, nici examinările hematologice sau sedimentul urinar nu sunt specifice, deși pot releva leucocitoză (69-93% din cazuri) și sindrom inflamator, respectiv piurie sterilă (consecința translocației bacteriene în tractul urinar). [1,5,8]

Din acest motiv, suspiciunea clinică trebuie confirmată prin metode imagistice: ultrasonografie și CT abdominală. Dintre acestea, CT reprezintă metoda electivă, în cazul diverticulitei acute putându-se descrie următoarele modificări: creșterea ecogenității țesutului grăsos pericolic (98% din cazuri), prezența diverticulozei (84%), îngroșarea peretelui intestinal (70%), prezența de flegmoane sau abcese parietale. [1,9]. Pentru creșterea acurateței diagnosticului imagistic în condiții de examinare nativă, se poate asocia administrarea de substanțe de contrast pe cale orală, rectală sau intravenoasă (dacă nu este contraindicată). [10]. CT abdominală în cazul diverticulitei acute dovedește o acuratețe diagnostică globală de 99%, cu o sensibilitate de 97% și o specificitate de 100%. [3]. Pe lângă aportul diagnostic, CT permite și aprecierea oportunității intervenției chirurgicale, pentru abcesele parietale >5 cm diametru indicația chirurgicală fiind electivă, față de drenajul percutanat. [1,3]

Endoscopia este contraindicată în evaluarea inițială a pacientului cu suspiciune de diverticulită acută, din cauza riscului de perforație acută. Sigmoidoscopia cu insuflarea unei mici cantități de aer poate fi utilizată ocazional în cazurile cu diagnostic incert pentru excluderea unei boli inflamatorii intestinale, carcinomului sau colitei ischemice. [1]. Colonoscopia totală este indicată la 6-8 săptămâni după remiterea episodului acut. [10]

Tratament. Managementul terapeutic al diverticulitei necomplicate include antibioterapie (oral sau intravenos), antialgice, hidratare și restricție alimentară. [11]

Terapia ambulatorie este indicată pentru diverticulitele acute necomplicate sau complicate cu abcese peridiverticulare localizate, cu diametru sub 5 cm; pentru aceste cazuri se recomandă antibioterapie cu spectru larg (incluzând bacteriile anaerobe sau facultative ale florei intestinale), de

tipul ampicilină/sulbactam, cefoperazonă/sulbactam, chinolonă asociată cu metronidazol, cu o durată de 7-10 zile, alături de rehidratare orală. [1,3]. Terapia antibiotică parenterală este indicată în prezența intoleranței digestive, eșecului terapiei orale, în imunodepresii sau alte comorbidități asociate; în aceste cazuri se indică repaus digestiv și sondă nazogastrică.

Terapia antibiotică recomandată conform Societății Americane de Boli Infecțioase pentru infecțiile comunitare moderat severe include, ca monoterapie: ticarcilină/clavulanat, cefoxitină, ertapenem, moxifloxacin sau tigeciclină, iar pentru terapia asociată se recomandă metronidazolul asociat cu cefazolină, cefuroxim, ceftriaxonă, cefotaxim, levofloxacin sau ciprofloxacin. Nu se recomandă acoperirea empirică a etiologiei enterococice și fungice pentru infecțiile comunitare. [1,12]

Pentru terapia antibiotică a infecțiilor severe comunitare se recomandă asocierea metronidazolului cu meropenem, imipenem-cilastatin, doripenem, piperacilină/tazobactam, ciprofloxacin sau levofloxacin [12], pentru acoperirea bacililor enterici Gram negativi aerobi și facultativi, enterococilor.

Tratamentul infecțiilor asociate îngrijirilor medicale vizează asocieri antibiotice cu spectru extins (bacili Gram negativi aerobi sau facultativi, *enterococi, stafilococ auriu meticilino-rezistent, Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp.). Antibiotice recomandate: meropenem, imipenem-cilastatin, doripenem, piperacilină/tazobactam sau ceftazidim, cefepim asociat cu metronidazol; pentru tulpinile Gram negative multidrog-rezistente (MDR) se indică asocierea aminoglicozidelor sau colistin.

În absența răspunsului terapeutic (eficient în 70-80% din cazuri) în 48-72 de ore, se impune reevaluarea completă a pacientului pentru prezența complicațiilor și a indicației chirurgicale, recomandată în prezența sepsisului refractar, în peritonita generalizată, alterare a stării generale, ocluzie intestinală, formarea de fistule, diverticulita recurentă. [3,12,13]

BIBLIOGRAFIE

1. Sifri C.D., Madoff L.C., Diverticulitis and typhlitis. In Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed., p. 1063-1066.
2. Destek S., Gul V.O., Effectiveness of conservative approach in right colon diverticulitis. Ulusal travma ve acil cerrahi dergisi. Turkish Journal of Trauma & Emergency Surgery (TJTES) 2019;25(4):396-402.
3. Mowat C., Stanley A.J., Spontaneous bacterial peritonitis – diagnosis, treatment and prevention. Aliment Pharmacol Ther 2001;15:1851-1859.
4. Mali J., Mentula P., Leppaniemi A., Sallinen V., Determinants of treatment and outcomes of diverticular abscesses. World Journal of Emergency Surgery (WJES) 2019;14:31.
5. Longo D.L., Fauci A.S., Kasper D.L., Hauser S.L., Jameson J.L., Loscalzo J. (eds.), Intraabdominal infections and abscesses. In Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th ed., p. 792-795.
6. Grigorescu Sido F., Ontogeneză și anatomie. În Grigorescu M., Pascu O. (sub red.), Tratat de gastroenterologie clinică. Edit. Tehnică, București, 1997, p. 811-820.

7. Carr S., Velasco A.L., Colon Diverticulitis. StatPearls, Treasure Island (FL), 2019.
8. Young-Fadok T.M., Diverticulitis. N Engl J Med 2018;379(17):1635-42.
9. Runyon B.A., Squier S., Borzio M., Translocation of gut bacteria in rats with cirrhosis to mesenteric lymph nodes partially explains the pathogenesis of spontaneous bacterial peritonitis. J Hepatol 1994;21:792-796.
10. Levison M.E., Bush L.M., Peritonitis and intraperitoneal abscesses. In Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed., p. 1011-1033.
11. Huston J.M., Zuckerbraun B.S., Moore L.J., Sanders J.M., Duane T.M., Antibiotics versus No Antibiotics for the Treatment of Acute Uncomplicated Diverticulitis: Review of the Evidence and Future Directions. Surg Infect 2018;19(7):648-54.
12. Solomkin J.S., Mazuski J.E., Bradley J.S., et al, Diagnosis and Management of Complicated Intra-abdominal Infection in Adults and Children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2010;50 (2):133-164.
13. Runyon B.A., Hoefs J.C., Spontaneous vs. secondary bacterial peritonitis: differentiation by response of ascitic fluid neutrophil count to antimicrobial therapy. Arch Intern Med 1986;146:1563-1565.

TIFLITA

Monica Muntean

Tiflita sau enterocolita neutropenică este întâlnită la pacienții cu hemopatii maligne sau tumori maligne ale organelor solide, cu chemoterapie mielosupresivă. [1]. A fost descrisă, cu o incidență scăzută, și la alte categorii de pacienți cu imunosupresii: infecție HIV, anemie aplastică, agranulocitoză postmedicamentoasă, neutropenie ciclică, leucemie acută etc. [2]

În mod caracteristic, procesul inflamator intestinal este localizat invariabil la nivelul cecului, cu extindere la nivelul colonului ascendent și ileonului terminal; examenul microscopic evidențiază ulcerații ale mucoasei, hemoragii intramurale trombocitopenice, infiltrat mononuclear, cu invazie fungică sau bacteriană variabilă. [1,3]

Patogenie. Este multifactorială și incomplet elucidată. Sunt implicate în grade diferite neutropenia, leziunile mucoasei intestinale induse de chemoterapia citotoxică, radioterapie, infiltrate leucemice, leziuni ischemice induse de distensia cecului, ceea ce permite invazia peretelui intestinal de către germenii oportuniști intestinali. [4]

Manifestări clinice. Sunt variabile și dependente de extinderea procesului inflamator intestinal. Simptomele comune sunt: febră, grețuri, vărsături, dureri abdominale, scaune diareice care pot avea conținut hemoragic; apar după 7-14 zile de la producerea neutropeniei. Prin localizarea cecală, simptomele clinice ale tiflitei mimează adeseori apendicita acută. [5]. Ca markeri ai afectării difuze a mucoaselor, se pot asocia stomatita și faringita acută. [1]

Complicații. Complicația cea mai frecventă o reprezintă abdomenul acut prin perforație intestinală.

Diagnostic pozitiv. Se bazează electiv pe metode imagistice: CT și ecografia abdominală [6-9]; severitatea edemului parietal cuantificat prin aceste metode se corelează în mod direct proporțional cu rata mortalității: o îngroșare a peretelui de >10 mm se asociază cu o rată de mortalitate de >60%, în timp ce un edem <10 mm se corelează cu o rată de aproximativ 4%. [6]

Se recomandă efectuarea de coproculturi și hemoculturi pentru diagnostic etiologic, teste de citotoxicitate sau determinarea toxinei de *Clostridium difficile* (pentru diagnostic diferențial). Bacteriemia sau fungemia se întâlnește în 14-44% din cazuri, cel mai frecvent fiind implicați *enterobacteriaceele, Pseudomonas aeruginosa, Streptococcus viridans, Bacteroides fragilis, enterococii* și *Candida* spp. [1,10]

Diagnostic diferențial. Implică apendicita acută, mucozita post-chimioterapie, colita pseudomembranoasă, aspergiloza sau mucormicoza cronică, invaginația intestinală, infarctul intestinomezenteric, ocluzia intestinală, ileusul, colecistita acută, pancreatita acută, enterocolita cu Cytomegalovirus, Herpes zoster al peretelui abdominal. [1]

Tratament. Managementul terapeutic al tiflitei reprezintă un subiect controversat. Studii anterioare [11] raportau o rată de mortalitate de peste 50% cu tratament chirurgical precoce, în timp ce studii mai recente [1,10] indică o rată a mortalității sub 20% sub terapie conservatoare. [12]

Tratamentul conservator implică repaus intestinal, nutriție parenterală, reechilibrare hidro-electrolitică și acido-bazică, antibioterapie (cu spectru larg pe bacterii enterice anaerobe și facultative, *P. aeruginosa*) cu carbapeneme, piperacilină/tazobactam sau cefepim asociat cu metronidazol, cu asocierea obligatorie a unui antifungic (fluconazol). [13-15]. De asemenea, dacă infecția cu *C. difficile* nu a fost exlusă, trebuie tratată și această etiologie. [1]

Intervenția chirurgicală este indicată în cazul persistenței hemoragiei intestinale, perforației intestinale, sepsisului. [1]

BIBLIOGRAFIE

1. Sifri C.D., Madoff L.C., Diverticulitis and typhlitis. In Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed., p. 1063-1066.
2. Sachar D.B., N.D.S.G., Diverticulitis in immunosuppressed patients. J Clin Gastroenterol 2008;42:1154-1155.
3. Vergara-Fernandez O., Trejo-Avila M., Solorzano-Vicuna D., Santes O., Salgado-Nesme N., Factors associated with emergent colectomy in patients with neutropenic enterocolitis. Langenbecks Arch Surg 2019;404(3):327-34.

4. Soris-Weiser K., Bregs M., Tur-Kaspa R., et al, Antibiotic prophylaxis of bacterial infections in cirrhotic inpatients: a metaanalysis of randomized controlled trials. Scand J Gastroenterol 2003;38:193-200.
5. Longo D.L., Fauci A.S., Kasper D.L., Hauser S.L., Jameson J.L., Loscalzo J. (eds.), Intraabdominal infections and abscesses. In Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th ed., p. 792-795.
6. Cartoni C., Dragoni F., Micozzi A., et al, Neutropenic enterocolitis in patients with acute leukemia: prognostic significance of bowel wall thickening detected by ultrasonography. J Clin Oncol 2001;19:756-761.
7. Laméris W., van Randen A., Bipat S., et al, Graded compression ultrasonography and computed tomography in acute colonic diverticulitis: meta-analysis of test accuracy. Eur Radiol 2008;18:2498-2511.
8. Kaiser A.M., Jiang J.K., Lake J.P., et al, The management of complicated diverticulitis and the role of computed tomography. Am J Gastroenterol 2005;100:910-917.
9. Tamburrini S., Setola F.R., Belfiore M.P., Saturnino P.P., Della Casa M.G., Sarti G., et al, Ultrasound diagnosis of typhlitis. J Ultrasound 2019;22(1):103-6.
10. Gomez L., Martino R., Rolston K.V., Neutropenic enterocolitis: spectrum of the disease and comparison of definite and possible cases. Clin Infect Dis 1998;27:695-699.
11. Wade D.S., Nava H.R., Douglass H.O. Jr., Neutropenic enterocolitis: clinical diagnosis and treatment. Cancer 1992;69:17-23.
12. Kaushal-Deep S.M., Anees A., Khan S., Khan M.A., Lodhi M., Primary cecal pathologies presenting as acute abdomen and critical appraisal of their current management strategies in emergency settings with review of literature. Int J Crit Ill Inj Sci 2018;8(2):90-9.
13. Solomkin J.S., Mazuski J.E., Baron E.G., et al, Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intraabdominal infections. Clin Infect Dis 2003;37:997-1005.
14. Gorschlüter M., Mey U., Strehl J., et al, Neutropenic enterocolitis in adults: systematic analysis of evidence quality. Eur J Haematol 2005;75:1-13.
15. Gorschlüter M., Mey U., Strehl J., et al, Invasive fungal infections in neutropenic enterocolitis: a systematic analysis of pathogens, incidence, treatment and mortality in adult patients. BMC Infect Dis 2006;6:35.

APENDICITA

Monica Muntean

Apendicita acută este una din cele mai frecvente urgențe medico-chirurgicale, ce afectează predominant copiii și adolescenții cu vârsta cuprinsă între 10 și 20 de ani. Manifestările clinice sunt deseori atipice, mimând alte afecțiuni, fapt ce poate întârzia stabilirea diagnosticului corect și crește riscul de complicații (infecții, sepsis, perforație). [1]

Caractertistici microbiologice. Agenții etiologici izolați din culturi în cazul unei apendicite acute sau gangrenoase reflectă microflora intestinală, de regulă fiind vorba de implicare plurimicrobiană (bacterii enterice anaerobe sau facultative, predominant *Escherichia coli, Bacteroides fragilis, Prevotella* spp., *Bilophila wadsworthia, Peptostreptococcus* spp., *Enterobacteriaceae, Streptococcus viridans,* în special grupul *anginosus*). [2,3]. *Yersinia enterocolitica* și *pseudotuberculosis* au fost identificate în cazul unor ileo-

cecite și adenite mezenterice care pot mima o apendicită acută. [2]. De asemenea, *Campylobacter* spp. și *salmonelele* nontifoidice pot fi implicate în etiologia ileocecitelor sau adenitelor mezenterice. [2,4]. *Mycobacterium tuberculosis, Actinomyces* și *Histoplasma* spp. au fost identificate, însă ele sunt responsabile mai mult de apendicite sau ileocecite subacute sau recurente.

Etiologia virală este rară în cazul apendicitei, însă virusul rujeolic, virusul Epstein-Barr, CMV (Cytomegalovirus) sau adenovirusul pot produce limfadenite mezenterice care mimează apendicita acută. De altfel, în foarte multe cazuri de adenite mezenterice cauza infecțioasă este cea mai probabilă, fără a se putea izola și identifica agentul etiologic implicat. [2]

Diagnostic. Diagnosticul apendicitei acute este sugerat în primul rând anamnestic, completat de examenul obiectiv. Sugestiv este debutul acut al unei dureri abdominale inițial difuze, ulterior localizată în fosa iliacă dreaptă, cu apărare musculară și sensibilitatea punctului McBurney.

Dintre investigațiile de laborator se evidențiază, de obicei, sindromul inflamator de tip bacterian, cu leucocitoză și creșterea PCR. Diagnosticul se poate completa cu examinările imagistice: ultrasonografia, CT și RMN abdominale.

Diagnostic diferențial. Se face cu sarcina extrauterină (se recomandă determinarea nivelului beta-hCG), salpingita acută sau abcese tuboovariene, litiaza ureterală dreaptă sau infecții de tract urinar. [2,5]

În cazurile incerte se recomandă și laparoscopie diagnostică. [6,7]

Tratament. Este în primul rând chirurgical, fără să existe un consens asupra tipului de abord (clasic sau laparoscopic). Deși apendicectomia laparoscopică asociază recuperare mai rapidă, durere postoperatorie diminuată și risc mai mic de complicații comparativ cu operația clasică, datele din literatură indică un risc crescut de abcese intraabdominale post-apendicectomie laparoscopică. [8]

În cazul apendicitei acute necomplicate, profilaxia antibiotică preoperatorie chirurgicală gastrointestinală de rutină este suficientă. [1,9,10]

Există autori care susțin ideea tratamentului antibiotic în defavoarea intervenției chirurgicale în cazul apendicitelor necomplicate. Deși incidența complicațiilor în cazul celor două metode de tratament (chirurgical vs antibiotic) este similară, se pare că riscul de recădere este cu 40% mai mare în cazul tratamentului conservator. [11,12]

Apendicitele gangrenoase, perforate sau complicate cu peritonită secundară, necesită, pe lângă intervenția chirurgicală, antibioterapie cu spectru larg, fără să existe un consens asupra duratei terapiei antibiotice. [13]. De regulă, se recomandă o durată a antibioterapiei de 5-10 zile până

la remiterea febrei, normalizarea leucocitelor și reluarea tranzitului intestinal. [9,10]. Antibioterapia postoperatorie scade riscul de infecții intraabdominale și crește speranța de viață. [11]

BIBLIOGRAFIE

1. Roque F., Melo Filho A.A., Roque A., Roque H.C.B., Moreira T.M.M., Chaves E.M.C., Antibiotics for Appendicectomy in Children and Adolescents during the Perioperative Period: An Integrative Review. Rev Paulista Pediatr: orgao oficial da Sociedade de Pediatria de Sao Paulo. 2019.
2. Sifri C.D., Madoff L.C., Appendicitis. In Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., Principles and practice of infectious diseases, 7th ed., p. 1059-1062.
3. Bennion R.S., Thompson J.E., Baron E.J., et al, Gangrenous and perforated appendicitis with peritonitis: Treatment and bacteriology. Clin Ther 1990;12(Suppl C):31-44.
4. Garcia-Corbeira P., Ramos J.M., Aguado J.M., et al, Six cases in which mesenteric lymphadenitis due to non-typhi Salmonella caused an appendicitis-like syndrome. Clin Infect Dis 1995;21:231-232.
5. Avci V., Ayengin K., Why is the rate of perforated appendicitis higher in girls in eastern Turkey, unlike the literature? Turk Pediatri Arşivi 2019;54(1):40-3.
6. Saini S., Kellum J.M., O'Leary M.P., et al, Improved localization and survival in patients with intra-abdominal abscesses. Am J Surg 1983;145:136-142.
7. Mueller P.R., Simeone J.F., Intra-abdominal abscesses: diagnosis by sonography and computed tomography. Radiol Clin North Am 1983;21:425-443.
8. Solomkin J.S., Mazuski J.E., Baron E.G., et al, Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intraabdominal infections. Clin Infect Dis 2003;37:997-1005.
9. Wang D., Dong T., Shao Y., Gu T., Xu Y., Jiang Y., Laparoscopy versus open appendicetomy for elderly patients, a meta-analysis and systematic review. BMC Surg 2019;19(1):54.
10. Nadler E.P., Gaines B.A., Therapeutic Agents Committee of the Surgical Infection Society. The Surgical Infection Society Guidelines on Antimicrobial Therapy for Children With Appendicitis. Surg Infect (Larchmt) 2008;9:75-83.
11. Prechal D., Damirov F., Grilli M., Ronellenfitsch U., Antibiotic therapy for acute uncomplicated appendicitis: a systematic review and meta-analysis. Int J Colorectal Dis 2019;34(6):963-71.
12. Anandalwar S.P., Graham D.A., Kashtan M.A., Hills-Dunlap J.L., Rangel S.J., Influence of Oral Antibiotics Following Discharge on Organ Space Infections in Children With Complicated Appendicitis. Ann Surg 2019.
13. Chen C., Botelho C., Cooper A., et al, Current practice patterns in the treatment of perforated appendicitis in children. J Am Coll Surg 2003;196:212-221

ABCESE PARENCHIMATOASE

Irina Ianache, Monica Muntean

ABCESE HEPATICE

Reprezintă cea mai frecventă localizare a abceselor parenchimatoase intraabdominale (48% din cazuri). [1]. Pot avea localizare unică sau multiplă.

Epidemiologie. Frecvența abceselor hepatice variază în funcție de localizarea geografică, între 2,3/100 000 de spitalizări în America de Nord și 275,4/100 000 în Taiwan. Printre factorii favorizanți pentru apariția abceselor hepatice se numără diabetul zaharat, ciroza, imunodepresia (infecție HIV, neoplazii, post-transplant, chimioterapie, splenectomie, boală cronică renală), utilizarea inhibitorilor de pompă de protoni, sexul masculin sau vârsta înaintată. Mai rar, abcesele hepatice au fost asociate cu utilizarea de droguri injectabile, traumatisme, alte afecțiuni (biliare, pancreatice sau boală inflamatorie intestinală) sau de cauză iatrogenă (CPRE – colangiopancreatografie endoscopică). [1,2]

Etiologie. În cazul abceselor hepatice secundare infecțiilor de căi biliare, microorganismele izolate frecvent sunt enterobacterii Gram negative aerobe și *Enterococcus* spp., în timp ce speciile de anaerobi sunt identificate mai frecvent în cazurile chirurgicale. În cazul abceselor derivate din alte surse intraperitoneale sau pelviene, se identifică o floră mixtă, aerobă și anaerobă (*Bacteroides fragilis, Fusobacterium, Clostridium* spp.). [2]. În abcesele produse în contextul unor bacteriemii, se izolează de obicei un singur microorganism, *Staphylococcus aureus* sau *Streptococcus* spp. La pacienții neutropenici, consecutiv chimioterapiei pentru diverse neoplazii, se izolează adesea *Candida* spp. [1]

Patogenie. Modalitățile de producere sunt prin diseminare hematogenă (vena portă/arterele hepatice) sau prin contiguitate de la focare de vecinătate din cavitatea peritoneală (infecții ale căilor biliare, pileflebite). Se pot forma și prin inoculare directă în urma unui traumatism penetrant sau iatrogen.

Manifestări clinice. Constau în dureri în hipocondrul drept, apărare musculară la acest nivel, febră, asociate cu simptome nespecifice (frisoane, grețuri, vărsături, inapetență, scădere în greutatea corporală). Hepatomegalia se întâlnește la 50% din cazuri, la fel și icterul. Febra de etiologie neprecizată, în special la vârstnici, trebuie să includă în diagnosticul diferențial și această cauză.

Diagnostic. Dintre examinările biologice se remarcă constant (90% din cazuri) creșterea fosfatazei alcaline, a enzimelor de citoliză (50% din cazuri), hipoalbuminemie (33% din cazuri), anemie. [1]

Paraclinic, abcesul hepatic poate fi sugerat de o ascensionare a hemidiafragmului drept sau revărsat pleural drept recent la examenul radiologic. Examinările sunt completate cu explorări imagistice cu substanțe de contrast (ultrasonografie, CT, RMN), uneori fiind nevoie de examinări în dinamică pentru elucidarea diagnosticului.

Diagnostic diferențial. Se realizează prin intermediul investigațiilor imagistice și implică în primul rând excluderea afecțiunilor maligne (asociază restricție de difuzie mai mare în periferie). Neoplaziile cele mai frecvente sunt reprezentate de colangiocarcinom, metastaze necrotice (leziuni

chistice care nu au aspect grupat sau septat) și carcinom hepatic (aspect heterogen cu contur neregulat, infiltrativ, în context de ciroză). Diagnosticul diferențial se mai realizează cu chisturile hepatice hemoragice (aspect multiloculat), cistadenoma biliară, pelioza hepatică, chistul hidatic (masă chistică de mari dimensiuni și chisturi fiice în periferie), hemangiomul hepatic, adenomul hepatic și infarctul hepatic (formă de pană, cu distribuție periferică, segmentară). [1,2]

Complicații. Complicațiile cele mai frecvente sunt reprezentate de tromboza venei porte (24%), a venei hepatice (22%) sau a venei cave inferioare, ruptura abcesului în spațiul subfrenic drept, în cavitatea abdominală, pericard sau în tractul gastrointestinal și sepsis. [1,2]

Tratament. Tratamentul acestor cazuri implică asocierea terapiei chirurgicale (numeroase studii comparative subliniind eficiența curei radicale versus drenajul percutanat al abceselor, în special în cazul localizărilor multiple) cu tratament antibiotic empiric cu spectru extins, urmat de terapie de dezescaladare atunci când este posibil. [1,2]

ABCESE SPLENICE

Abcesele splenice sunt mult mai rare decât cele hepatice.

Epidemiologie. Incidența lor variază de la 0,2 la 0,7% în diferite rapoarte de autopsie. [1,3]. Gradul de suspiciune față de aceste abcese trebuie să fie ridicat, corelat cu contextul clinic, întrucât diagnosticul lor este dificil, iar în lipsa unei terapii precoce și eficiente evoluția poate fi fatală. Date ale unor studii recent publicate [1] arată că, în 37% din cazuri, diagnosticul abceselor splenice s-a făcut doar la autopsie. Frecvența mai ridicată a fost observată în contextul consumului de droguri ilicite sau la pacienții cu imunodepresie. Distribuția în funcție de vârstă atinge două vârfuri, în decadele a treia și a șasea de viață. În aproximativ două treimi din cazuri, abcesele sunt solitare.

Etiologie. Cel mai frecvent se izolează *Streptococcus* spp. și *Stapphylococcus aureus*, microorganisme care reflectă etiologia endocarditelor infecțioase; identificarea bacililor Gram negativi atrage atenția asupra focarelor de la nivel tractului urinar sau alte surse abdominale, care evoluează cu bacteriemie; *Salmonella* spp. se identifică relativ frecvent la pacienții cu hemopatii; speciile de anaerobi sunt rar identificate (5% din cazuri), probabil și datorită dificultăților de identificare bacteriologică. Dintre fungi se izolează mai frecvent *Candida*. Etiologia polimicrobiană se întâlnește în peste 50% din cazuri, iar printre patogenii mai rari se numără *Burkholderia*, *Mycobacterium* și *Actinomycetes*.

Patogenie. Mecanismele de producere pot fi: diseminarea hematogenă (endocardită infecțioasă, infecții la pacienți cu diverse condiții pato-

logice ale splinei: neoplazii ale splinei cu tratamente imunosupresive, hemoglobinopatii, anomalii hematologice splenice), diseminarea prin contiguitate de la focare de vecinătate, traumatisme splenice. [1]

Manifestări clinice. Sunt diferite de cele din abcesele hepatice. Dintre manifestările clinice, durerea abdominală este prezentă doar la aproximativ 50% din cazuri, iar durerea localizată în hipocondrul stâng apare numai la jumătate dintre aceștia. Splenomegalia este prezentă la aproximativ 50% dintre pacienți. Biologic, febra și leucocitoza sunt prezente constant. Relativ frecvent se întâlnesc modificări auscultatorii la nivelul hemitoracelui stâng, cu apariția de revărsate pleurale la acest nivel. [1]

Diagnostic. Diagnosticul abceselor splenice se suspicionează clinic și se completează cu examinările imagistice, în aceste cazuri CT abdominală fiind superioară ultrasonografiei.

Diagnostic diferențial. Se realizează cu episoade de pneumonie, pneumotorax, empiem, infarct splenic, embolism pulmonar sau litiază renală. [1,2]

Complicații. Cele mai frecvente complicații sunt reprezentate de pneumotorax, atelectazii, hemoragii cu risc vital, abcese subfrenice (necesită drenaj prompt), perforații la nivelul stomacului, intestinului subțire sau colonului, fistulă pancreatică, trombocitoză post-splenectomie sau pneumonie. [1,2]

Tratament. Din cauza ratei înalte de mortalitate asociate, tratamentul recomandat este splenectomia sau drenajul percutanat, asociate cu antibioterapie cu spectru larg. Succesul terapiei este legat de precocitatea inițierii tratamentului. [1,3]

Deoarece riscul de sepsis post-splenectomie este crescut, mai ales la pacienții tineri, se recomandă imunizare împotriva *meningococului, pneumococului* și *Haemophilus influenzae*. [1,2]

ABCESE PANCREATICE

Abcesul pancreatic este o colecție localizată de material purulent cu necroză pancreatică minimă, ce apare ca o complicație a pancreatitelor acute (abces primar) sau se formează într-un chist pancreatic preexistent (abces secundar). [4,5]. Spre deosebire de pseudochisturile suprainfectate, care conțin material purulent înglobat într-o capsulă bine definită, capsula abceselor primare este mai puțin distinctă. [6]

Epidemiologie. Aproximativ 5% din cazurile de pancreatită acută se complică cu abces, ce apare după aproximativ 7 zile (sau mai mult) de la episodul de pancreatită acută. [7,8]

Etiologie. Agenții patogeni cel mai frecvent implicați în formarea abceselor sunt bacteriile Gram negative și stafilococii, dar au fost izolați și fungi sau anaerobi. Deseori etiologia este polimicrobiană. [7]

Patogenie. Abcesul se formează secundar suprainfectării bacteriene a țesutului pancreatic necrozat și a exsudatelor hemoragice prin diseminare hematogenă sau prin contiguitate de la nivelul peretelui colonului transvers. [7]

Manifestări clinice. Includ dureri abdominale, febră și frisoane, inapetență, greață și vărsături, iar la examenul fizic se decelează o masă abdominală palpabilă. [8]. În caz de obstrucție biliară în contextul inflamației, pacienții pot dezvolta icter. [7,9]. Suspiciunea de abces pancreatic apare la un pacient cunoscut cu pancreatită severă, cu evoluție nefavorabilă, la care febra și simptomele reapar după o perioadă de aparentă recuperare. [7]

Diagnostic. Agentul patogen este izolat prin culturi din materialul recoltat de la nivelul abcesului. [7,8]

Diagnosticul de abces se stabilește pe baza investigațiilor imagistice (ecografie, examen computer-tomograf sau RMN abdominală). Radiografia pulmonară poate evidenția pleurezie și paralizie de diafragm, iar examenul CT este sugestiv pentru colecție cu conținut lichidian la nivelul pancreasului, prezența bulelor de aer indicând procesul infecțios. Drenajul percutanat ghidat CT este util pentru obținerea probelor și examinarea lor bacteriologică (frotiu Gram și culturi). Diferențierea abcesului de necroza pancreatică sterilă este destul de dificilă. [7,8]

Complicații. Includ sepsisul, fistula pancreatică, hemoragiile postoperatorii (atât timpurii, cât și tardive) sau formarea de abcese multiple. [7,8]

Tratament. Constă în antibioterapie cu spectru larg asociată cu drenaj/intervenție chirurgicală. Drenajul se realizează percutanat sau prin endoscopie, dar în anumite cazuri este necesară intervenția chirurgicală. [7,8]. Rata de mortalitate este mare (~20%), mai ales la pacienții cu infecții severe, drenaj chirurgical incomplet sau diagnostic tardiv. [7,8]

ABCESE RENALE

Abcesele renale reprezintă aproximativ 0,2% din totalul abceselor intraabdominale. [10,11]

Abcesul renal este format dintr-o cavitate necrotică ce conține material purulent. De cele mai multe ori se formează ca urmare a unei infecții interstițiale (ex. pielonefrita), tratată inadecvat. Rar, abcesele se formează în context de bacteriemie cu însămânțare hematogenă (ex., *Staphylococcus aureus*) sau prin contiguitate de la organele învecinate. [12]

Epidemiologie. Afectează toate vârstele și nu s-a observat o predispoziție de sex, exceptând abcesele cu localizare corticală, care sunt de 3 ori mai frecvente la bărbați. [13]. Printre factorii de risc se numără diabe-

tul zaharat, calculii renali, obstrucția ureterală și refluxul vezicoureteral, mai rar consumul de droguri injectabile, afecțiunile cronice debilitante sau depresia imunitară. [14,15]

Etiologie. Abcesele renale sunt determinate cel mai frecvent de bacterii Gram negative (*Pseudomonas aeruginosa* și enterobacteriacee – *Escherichia coli* sau *Proteus*). Însămânțarea hematogenă cu stafilococi reprezenta o etiologie frecventă în era preantibiotică, în prezent fiind mai des întâlnită la utilizatorii de droguri injectabile, pacienții din secțiile de terapie intensivă, persoanele dializate sau cei cu endocardite și afecțiuni cardiace valvulare. [16,17]

Patogenie. În cadrul episoadelor de pielonefrită acută, inflamația locală și vasospasmul sever determină lichefiere cu necrozare și formarea abcesului. [14]

Manifestări clinice. Semnele și simptomele cele mai frecvente includ febră, frisoane, disurie și dureri abdominale accentuate în flanc. Mai rar, pacienții acuză scădere ponderală și astenie.

Diagnostic. Agentul etiologic este deseori izolat în urocultură. Hemoculturile se pozitivează în aproximativ 50% din cazuri. [16,17]

Ecografia renală evidențiază o masă hipoecogenă bine definită la nivelul capsulei renale, în cortex sau în parenchimul corticomedular, ce poate asocia incluziuni de aer (reflex ecogen cu con de umbră dorsală). Ecografia Doppler arată flux sanguin crescut la periferia abcesului, dar absent în centrul formațiunii. [16,17]

Examenul computer-tomograf este investigația cu ajutorul căreia se stabilește diagnosticul, iar ulterior monitorizarea evoluției. Abcesul are aspect de leziune de intensitate mică, bine definită, cu perete subțire, neregulat sau o pseudocapsulă, fiind mai vizibil după administrarea substanței de contrast (prize de contrast cu aspect de inel la nivelul capsulei abcesului). Incluziunile aerice sunt posibile, identificarea lor (intensitate mică sau aspect de leziuni chistice) fiind sugestivă pentru formarea abcesului. Parenchimul renal din zona adiacentă cavității abcesului apare hipointens în secvențele timpurii și hiperintens în cele tardive. Modificările la nivelul fasciei și septurilor indică extinderea procesului în țesutul adipos perirenal. [16-18]

Urografia intravenoasă are caracter istoric, în prezent fiind înlocuită de examenul CT. Urografia este deseori normală, fapt ce poate determina întârzierea diagnosticului. [16,17]

Diagnostic diferențial. Implică chisturile renale, carcinomul renal, abcesul perinefretic sau colecțiile chistice fluide postinflamatorii ce se formează în urma tratamentului antibiotic pentru pielonefrita acută. [14,19]

Complicații. Sunt reprezentate în principal de ruptura abcesului în sistemul pielocaliceal (pionefroză), în spațial perirenal (abces perirenal) sau poate depăși fascia Gerota (abces perinefretic/pararenal) și se poate

extinde în peritoneu (abces subdiafragmatic/pelvic). Toate aceste complicații pot determina atrofia renală în context de obstrucție sau compresie. [14,19]

Tratament. Implică terapia antibiotică și drenajul adecvat. Managementul clasic se bazează pe explorarea chirurgicală, incizia și drenajul sau nefrectomia. Drenajul se poate realiza sub ghidaj ecografic sau CT. Unii autori susțin că drenajul ar trebui luat în discuție în cazul abceselor de mari dimensiuni, fără ameliorare clinică după 48-72 h de tratament antibiotic adecvat. [13]. Drenajul percutanat este suficient în majoritatea cazurilor, în cazurile mai severe fiind necesar drenaj chirurgical sau chiar nefrectomie (rinichi nefuncțional cu sepsis persistent în ciuda tratamentului maximal). Materialul drenat va fi analizat în laborator pentru identificarea agentului etiologic și antibiogramă. [10,14,16,17,19]

Pe măsură ce tehnicile imagistice s-au dezvoltat și au apărut noi antibiotice, unii autori au raportat tratament eficient al abceselor de mici dimensiuni (<3 cm) numai cu antibioterapie intravenoasă. [10]. Tratamentul antibiotic empiric se realizează pe cale parenterală cu cefalosporine de generația a III-a, aminoglicozide sau fluorochinolone, folosite cel mai frecvent în combinație, iar în cazurile în care se cunoaște agentul etiologic, se administrează tratament țintit. Tratamentul intravenos se administrează cel puțin încă 24-48 h după ameliorarea clinică, ulterior fiind continuat cu tratament antibiotic oral timp de încă 2-4 săptămâni, până la remisiunea completă clinică și radiologică a formațiunii intrarenale. [20]

ABCESE PERINEFRETICE

Abcesele perinefretice se formează prin ruptura abceselor renale în spațiul perirenal sau prin necroza țesutului adipos perirenal, în contextul unei infecții în sfera urologică (pielonefrita acută). [21,22]. Abcesele perinefretice sunt mai difuze comparativ cu cele renale și afectează atât capsula renală, cât și fascia Gerota, cu posibilitatea de extindere la nivelul mușchilor psoas și transvers abdominal, iar ulterior în cavitatea peritoneală și în pelvis. [23]

Epidemiologie. Abcesele perinefretice sunt o complicație destul de rară a infecțiilor de tract urinar, incidența variind între 1 și 10 cazuri/10 000 de pacienți spitalizați, ambele sexe fiind afectate în mod egal. [24]. Factorii predispozanți includ diabetul zaharat (~35-40% din pacienții cu abces nefretic sunt diabetici), consumul injectabil de droguri, sarcina, infecțiile de tract urinar, cauze iatrogene (postchirurgical – transplant renal) sau alte afecțiuni din sfera urologică, cum ar fi nefrolitiaza (mai ales calculi cu dimensiuni mari), vezica neurogenă, refluxul vezicoureteral, tumori obstruc-

tive, necroza papilară și rinichiul polichistic. Aproximativ 60% din pacienții cu abcese perinefretice asociază și calculi renali. [23,25-27]. Tuberculoza genitourinară determină dezorganizarea sistemului colector (calicele mari, mici și pelvisul renal) favorizând creșterea riscului de extindere a materialului purulent în spațiul perinefretic. Hematoamele perirenale suprainfectate pot evolua cu formare de abces perinefretic. [24]

Etiologie. Abcesele perinefretice sunt urmarea infecțiilor cu bacili Gram negativi sau polimicrobiene (~25% din cazuri). [26]. Alături de *Escherichia coli,* frecvent responsabilă de urosepsis (51,4%), alți patogeni Gram negativi izolați sunt *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa, Serratia* spp. sau *Citrobacter* spp. În caz de culturi negative, există posibilitatea infecției cu anaerobi (*Clostridium* spp., *Bacteroides* spp. sau *Actynomices* spp.) sau cu fungi (*Candida* spp. – frecvent Candida *albicans,* dar și Candida *glabrata,* descrisă tot mai des în ultimii ani), mai ales în cazul pacienților imunodeprimați sau diabetici. *Mycobacterium tuberculosis* nu trebuie omis niciodată ca posibilă etiologie. [23,24,26]. În cazul pacienților cu nefrolitiază, *Proteus mirabilis* este deseori implicat în formarea unui abces, care poate ocupa întregul sistem pelvicaliceal. Bacteriile ureolitice *(Corynebacterium urealyticum)* pot fi și ele implicate. [24]. În era preantibiotică, majoritatea abceselor perinefretice se formau în principal prin însămânțare hematogenă în urma bacteriemiei cu *Staphylococcus aureus.* [23,28]

Patogenie. În prezent, apoximativ trei sferturi dintre abcese apar ca și complicații ale infecțiilor urinare, prin ascensiunea procesului infecțios de la nivelul vezicii urinare sau de la nivelul rinichiului (pielonefrită) în țesutul adipos perirenal. Un alt mecanism de formare este prin ruptura abceselor renale la nivelul capsulei sau prin continguitate de la procese infecțioase cu localizare diferită de cea renală (ex., traumatisme, infecții extinse cu punct de plecare la nivel hepatic, pancreatic, apendicular, col uterin, prostată, cavitate pleurală, colecist sau în context de boală Crohn sau osteomielită vertebrală). [23,24,28]

Procesul infecțios la nivelul țesutului adipos perinefretic se poate forma și prin însămânțare hematogenă, situație în care, în general, rinichiul nu este afectat. Embolul septic se poate localiza direct la nivelul fasciei Gerota sau la nivelul rinichiului, cu formare de abces renal care ulterior se rupe. [23,24]

Manifestări clinice. Sunt în general nespecifice, cu debut insidios al febrei, frisoane, dureri abdominale (mai ales în flancuri), astenie. Aproximativ 30% din pacienți sunt afebrili. [16,17]. Durerea este deseori descrisă ca o durere cu extindere la nivel inghinal, pe membrul inferior, în cadranul superior drept sau în cavitatea toracică (empiem), în contextul extinderii procesului infecțios. Diseminarea în cavitatea peritoneală sau ruptura la nivelul colonului au fost descrise rar. [23]. Aproximativ trei

sferturi din pacienți prezintă sensibilitate unilaterală la percuție în zona costovertebrală și la mai mult de jumătate din ei se identifică unilateral în flancuri o masă abdominală la palpare. Au fost descrise, de asemenea, modificări inflamatorii la nivelul tegumentului. Simptomele caracteristice infecțiilor urinare (disurie, poliurie) sunt deseori absente, iar pacienții vârstnici sau cei cu neuropatii autonome (diabet, alcoolism cronic) sunt deseori paucisimptomatici. [21,23,29]

Manifestările clinice pot fi clasificate în funcție de evoluția cronică sau acută a abcesului. Evoluția cronică este deseori asimptomatică, predispoziția spre episoade repetate de infecții urinare fiind singurul semn care ar putea ridica suspiciunea de abces. Astfel, diagnosticul este deseori stabilit cu întârziere, iar pacienții pot dezvolta anemie, evoluția fiind nefavorabilă, cu alterarea stării generale. Se acumulează o cantitate mare de puroi în spațiul retroperitoneal, cu risc de extindere în zonele adiacente. Episoadele acute au manifestări clinice mult mai zgomotoase și apar deseori după un episod de infecție bacteriană la nivel tegumentar. Pot asocia iritația mușchiului psoas. [24]

Diagnostic. Pacienții asociază deseori leucocitoză și alterarea funcției renale, iar markerii inflamatori sunt crescuți în toate cazurile. Acești parametri sunt utili și pentru a monitoriza răspunsul la tratament. Examenul de urină evidențiază piurie și proteinurie, dar poate fi normal în cazurile în care abcesul nu comunică cu sistemul colector (inclusiv cele formate prin însămânțare hematogenă). Izolarea agentului patogen se realizează cu ajutorul uroculturii (pozitivă în numai 30% din cazuri) sau al hemoculturii (pozitivă la 50% din pacienți – mai ales în cazul abceselor formate prin însămânțare hematogenă). [16,17,23]

Examenele imagistice sunt foarte utile pentru diagnostic, computertomografia cu substanță de contrast fiind metoda preferată. Radiografia evidențiază prezența unor mase abdominale, absența marginii mușchiului psoas, rinichi mărit de volum cu periferie neregulată sau calculi radioopaci. Ecografia abdominală evidențiază material supurativ printr-o zonă orizontală de separare între urină (densitate mică) și puroi (densitate mare). Examenul CT identifică abcesul și extinderea sa, inclusiv în structurile adiacente (la nivel hepatic, diafragmatic sau în mediastin). Existența nefrolitiazei trebuie investigată la toți pacienții, mai ales la cei cu pH alcalin, deoarece poate orienta spre o etiologie ureolitică. Examenul RMN are valoare redusă în diagnosticul abceselor perinefretice. [23]

Diagnostic diferențial. Se realizează cu: pielonefrita acută complicată cu necroză papilară/infecție progresivă cu necroză a piramidelor renale, pielonefrita emfizematoasă (infecție necrozantă producătoare de gaz ce afectează parenchimul renal), nefronia lobară acută fără necroză de țesut renal (variantă de pielonefrită acută ce se manifestă ca infecție

renală nonsupurativă), pielonefrita xantogranulomatoasă (variantă de pielonefrită cronică cu distrucție importantă a rinichiului), malacoplakia (afecțiune inflamatorie granulomatoasă cu *E. coli* care afectează de obicei vezica urinară, dar se poate extinde și la rinichi), carcinomul renal. [23]

Complicații. Includ sepsis, pneumonie, hemoragii, fistule la nivelul stomacului, intestinului subțire sau în plămâni, abcese subfrenice, ruptură în peritoneu, perforație în difragm sau empiem. [23]

Tratament. Tratamentul abceselor perinefretice se bazează pe terapie antibiotică și drenaj percutanat concomitent în unele cazuri sau intervenție chirurgicală în cazurile cu eșec terapeutic. Antibioterapia empirică trebuie să acopere etiologia Gram negativă (abcesele secundare pielonefritei acute) și *Staphylococcus aureus* (însămânțare hematogenă). Abcesele cu dimensiuni sub 3 cm pot fi tratate cu antibiotic, în timp ce cele >3 cm necesită drenaj. Drenajul prin cateter percutanat este recomandat dacă simptomele și modificările imagistice persistă după câteva zile de tratament antibiotic adecvat. [23]

Durata tratamentului antibiotic este de aproximativ 2 sau 3 săptămâni, variabilă în funcție de remisiunea manifestărilor clinice și a abcesului, respectiv de ameliorarea parametrilor biologici. După îndepărtarea cateterului de drenaj, pacienții cu abcese cauzate de *Enterobacteriaceae* pot continua tratamentul antibiotic pe cale orală, în timp ce în caz de bacteriemie stafilococică tratamentul trebuie administrat în totalitate pe cale intravenoasă. [23]

Intervenția chirurgicală este indicată în caz de modificări anatomice la nivelul sistemului urinar, calculi obstructivi renali, reflux vezicoureteral, când abcesul are dimensiuni prea mari pentru drenaj percutanat sau eșec al tratamentului antibiotic. Nefrectomia este recomandată la pacienții cu infecție cronică și atrofie renală. [21-23]

BIBLIOGRAFIE

1. Longo D.L., Fauci A.S., Kasper D.L., Hasuser S.L., Jameson J.L., Loscalzo J. (eds.) Intraabdominal infections and abscesses. In Harrison's Principles of Internal Medicine.
2. Levison M.E., Bush L.M., Peritonitis and intraperitoneal abscesses. In Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., Principles and Practice of Infectious Diseases.
3. Madoff L.C., Splenic abscess. In Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., Principles and practice of Infectious Diseases.
4. Ge N, Liu X., Wang S., Wang G., Guo J., Liu W., et al, Treatment of Pancreatic Abscess with Endoscopic Ultrasound-guided Placement of a Covered Metal Stent Following Failed Balloon Dilation and Endoscopic Necrosectomy. Endosc Ultrasound 2012;1(2):110-3.
5. Seewald S., Groth S., Omar S., Imazu H., Seitz U., de Weerth A., et al, Aggressive endoscopic therapy for pancreatic necrosis and pancreatic abscess: a new safe and effective treatment algorithm (videos). Gastrointest Endosc 2005;62(1):92-100.

6. Balldin G., Genell S., Ohlsson K., Pancreatic abscess: formation, diagnostic procedures and treatment. Digest Dis 1989;7(2):104-12.
7. Baril N.B., Ralls P.W., Wren S.M., Selby R.R., Radin R., Parekh D., et al, Does an infected peripancreatic fluid collection or abscess mandate operation? Ann Surg 2000;231(3):361-7.
8. Bennett J.E., Dolin R., Blaser M.J., Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th ed. Elsevier/Saunders, Philadelphia, PA, 2015.
9. Berger J.R., Vilensky J.A., Encephalitis lethargica (von Economo's encephalitis). Handb Clin Neurol. 2014;123:745-61.
10. Lee S.H., Jung H.J., Mah S.Y., Chung B.H., Renal abscesses measuring 5 cm or less: outcome of medical treatment without therapeutic drainage. Yonsei Med J 2010;51(4):569-73.
11. Jaik N.P., Sajuitha K., Mathew M., Sekar U., Kuruvilla S., Abraham G., et al, Renal abscess. J Assoc Phys India 2006;54:241-3.
12. Kessler M., Siegel M.J., 13-year-old female with upper quadrant pain. Appl Radiol 2012.
13. Rai R.S., Karan S.C., Kayastha A., Renal and Perinephric Abscesses Revisited. Med J Arm Forces India 2007;63(3):223-5.
14. Yen D.H., Hu S.C., Tsai J., Kao W.F., Chern C.H., Wang L.M., et al, Renal abscess: early diagnosis and treatment. Am J Emerg Med 1999;17(2):192-7.
15. Baradkar V., Mathur M., Kumar S., Renal and perinephric abscess due to Staphylococcus aureus. Indian J Pathol Microbiol 2009;52(3):440-1.
16. Angel C., Shu T., Green J., Orihuela E., Rodriquez G., Hendrick E., Renal and peri-renal abscesses in children: proposed physio-pathologic mechanisms and treatment algorithm. Pediatr Surg Int 2003;19(1-2):35-9.
17. Shu T., Green J.M., Orihuela E., Renal and perirenal abscesses in patients with otherwise anatomically normal urinary tracts. J Urol 2004;172(1):148-50.
18. Kawashima A., Sandler C.M., Goldman S.M., Raval B.K., Fishman E.K., CT of renal inflammatory disease. Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America, Inc. 1997;17(4):851-66; discussion 67-8.
19. Papanicolaou N., Pfister R.C., Acute renal infections. Radiol Clin North Am 1996;34(5):965-95.
20. Comploj E., Cassar W., Farina A., Gasparella P., Trenti E., Palermo S., et al, Conservative management of paediatric renal abscess. J Pediatr Urol 2013;9(6 Pt B):1214-7.
21. Coelho R.F., Schneider-Monteiro E.D., Mesquita J.L., Mazzucchi E., Marmo Lucon A., Srougi M., Renal and perinephric abscesses: analysis of 65 consecutive cases. World J Surg 2007;31(2):431-6.
22. Meng M.V., Mario L.A., McAninch J.W., Current treatment and outcomes of perinephric abscesses. J Urol 2002;168(4 Pt 1):1337-40.
23. Okafor C,N., Onyeaso E.E., Perinephric Abscess. StatPearls, Treasure Island (FL), 2019.
24. Gardiner R.A., Gwynne R.A., Roberts S.A., Perinephric abscess. BJU Int 2011;107(s3):20-3.
25. Lee B.E., Seol H.Y., Kim T.K., Seong E.Y., Song S.H., Lee D.W., et al, Recent clinical overview of renal and perirenal abscesses in 56 consecutive cases. Korean J Intern Med 2008;23(3):140-8.
26. Balkan I.I., Savas A., Geduk A., Yemisen M., Mete B., Ozaras R., Candida glabrata perinephric abscess. Euras J Med 2011;43(1):63-5.
27. Jacobson D., Gilleland J., Cameron B., Rosenbloom E., Perinephric abscesses in the pediatric population: case presentation and review of the literature. Pediatr Nephrol 2014;29(5):919-25.
28. Akbar S.A., Jafri S.Z.H., Amendola M., Wiater B., Renal infections: An update. Appl Radiol 2009.
29. Tsukagoshi D., Dinkovski B., Dasan S., Jethwa J., Perinephric abscess secondary to a staghorn calculus presenting as a subcutaneous abscess. CJEM 2006;8(4):285-8.

INFECȚII ALE CĂILOR BILIARE

COLANGITA ACUTĂ

Mircea Beuran, Cezar Ionuț Ciubotaru

Definiție. Colangita (angiocolita) este definită ca o infecție acută bacteriană ascendentă la nivelul căilor biliare intra- și/sau extrahepatice. [1]. Este o patologie cu morbiditate și mortalitate crescute. [2]

Istoric. Charcot publică în 1877 o lucrare în care face referire la „febra hepatică". „Triada Charcot", definitorie pentru colangita acută, se caracterizează prin febră și frison, însoțite de durere la nivelul hipocondrului drept și icter. În anul 1959, în colangita acută obstructivă este descrisă „pentada Reynold", în care la febră, icter și durere abdominală se adaugă letargia sau confuzia mentală și șocul. [3]. William P. Longmire (1971) făcea o clasificare a colangitei acute bacteriene în următoarele forme clinice [4]: colangita acută dezvoltată în cadrul colecistitei acute; colangita acută nonsupurativă; colangita acută supurativă; colangita acută supurativă obstructivă; colangita acută supurativă cu abcese hepatice. În trecut, mortalitatea datorată colangitei se apropia de 100%. [5]. În zilele noastre, cu toate că s-au făcut progrese semnificative în ceea ce privește diagnosticul precoce, tratamentul suportiv, simptomatic și etiologic, mortalitatea generată de această patologie este de aproximativ 5%. [6]

Epidemiologie. În Statele Unite sunt înregistrate peste 200 000 de cazuri/an de colangită acută. Vârsta medie a pacienților cu colangită este între 50 și 60 de ani. Frecvent, cauza este de natură obstructivă benignă (litiazică), 6-9% dintre pacienții cu litiază biliară asociază și colangită. [9]. Litiaza coledociană primară este endemică la nivelul sud-estului Asiei și în Hong Kong, cu o incidență a colangitei mult mai crescută în această arie. [10]

Etiopatogenie. Pentru apariția colangitei sunt necesari doi factori: obstrucția biliară și infecția bacteriană. Obstrucția biliară poate fi de natură benignă și malignă. [7,8]. [Tabelul I]

În 28% până la 70% din cazurile de colangită, la pacienții fără stent biliar, litiaza biliară reprezintă cauza principală a bolii. Stenozele biliare benigne se întâlnesc în 5% până la 28% din cazurile de colangită. Malignitățile pot reprezenta un procent de până la 57% din cazuri.

TABELUL I Cauze favorizante ale apariției colangitei acute

Cauze benigne	Cauze maligne
Litiază coledociană	Tumori biliare primare
Stenoze biliare benigne	Tumori hepatice (primare sau secundare)
Malformații congenitale ale căilor biliare	Tumori de colecist
Stenoze postoperatorii	Ampulom vaterian
Boli inflamatorii	Tumori pancreatice
Pancreatită acută sau cronică	Tumori duodenale
Paraziți	
Compresii extrinseci	
Diverticul duodenal	
Cheag de sânge	
Iatrogene	

0,5% până la 1,7% din procedurile de colangiopancreatografie endoscopică retrogradă (CPRE) se pot complica cu colangită, în special cele terapeutice (cu montare de stent), post-leziune iatrogenă de cale biliară principală (CBP) sau post-anastomoză bilioenterală. Alte cauze, rare, de obstrucție biliară ce pot genera colangită acută sunt reprezentate de: *a)* sindromul Sump (obstrucție a anastomozei bilioenterale cu alimente, calculi sau alte detritusuri); *b)* cauze extrinseci: sindromul Lemmel (diverticul periampular), pancreatita acută, sindromul Mirizzi (impactarea unui calcul infundibular sau la nivelul canalului cistic); *c)* cauze intrinseci: cheaguri de sânge, paraziți *(Ascaris lumbricoides, Taenia saginata, Clonorchis sinensis, Dicrocoelium dendriticum, Fasciola hepatica* și *gigantica, Opisthorchis viverrini* și *Opisthorchis felineus).* [11,12]

Fiziologic, arborele biliar este menținut steril de fluxul bilei (bacteriile prezente nu sunt în număr semnificativ) și de răspunsul imun local al celulelor epiteliale ductale, prin secreția de IgA și mucus (efect antiaderent). Celulele Kupffer ale epiteliului biliar și adeziunea strânsă a colangiocitelor împiedică translocarea bacteriană. De asemenea, sărurile biliare au activitate bacteriostatică. Pe de altă parte, sfincterul Oddi previne migrarea bacteriilor de la nivel duodenal, ascendent, către calea biliară principală. [13]. Presiunea normală la nivelul ductului biliar principal este de 7-14 cmH_2O. Obstrucția generează o creștere a presiunii intracanalare de peste 25 cmH_2O, ceea ce duce la alterarea mecanismelor defensive, cu reflux venos și limfatic, cu suprainfecție și translocarea bacteriană în fluxul sanguin. [14]. Presiunea de peste 20 cmH_2O poate determina apariția colangitei. Secreția biliară nu se mai realizează la o presiune de peste 30 cmH_2O. [15]. Severitatea clinică și mortalitatea se corelează cu presiunea intraductală.

Suprainfecția arborelui biliar se poate produce prin ascensionarea bacteriană retrogradă de la nivel dudodenal sau pe calea venei porte. Eliberarea sistemică de mediatori inflamatori de tipul TNF, exprima-

rea de receptori pentru TNF, IL-1, IL-6 și IL-10 duc la o alterare a statusului hemodinamic. [18]. Endotoxina conținută de peretele bacteriilor Gram negative este metabolizată la nivel hepatic și secretată biliar, însă poate ajunge la nivelul capilarelor sinusoide prin transvazare, odată cu creșterea presiunii intracanalare. Dezobstrucția determină scăderea presiunii și restabilește fluxul biliar normal, ceea ce permite eliminarea endotoxinei. Cantitatea de endotoxină prezentă la nivel biliar și sanguin se corelează cu severitatea clinică a colangitei, iar dezobstrucția endoscopică determină scăderea semnificativă a valorilor sanguine și biliare ale endotoxinei. [19]. Impactul suprainfecției retrograde este evidențiat și prin rata crescută a culturilor biliare pozitive identificate în cazurile cu obstrucție parțială, comparativ cu cele cu obstrucție totală. Bacterile mai frecvent implicate sunt cele Gram negative, precum *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae* și *Enterobacter*. La pacienții cu stent biliar, bacteriile identificate mai frecvent sunt din specia *Enterococcus,* la care se pot asocia și fungi *(Candida).* [20,21]. Hemoculturi pozitive se întâlnesc la circa 21% dintre pacienți și sunt monobacteriene (frecvent *E. coli*), pe când două treimi dintre bilicolturi sunt pozitive pentru două sau mai multe microorganisme. Culturile din calculii biliari evidențiază o floră mixtă. La două treimi dintre pacienții cu bacteriemie se izolează același germen atât din bilă, cât și din sânge. Germenii mai frecvent izolați sunt *E. coli, Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp. și anaerobi, precum *Bacteroides* spp. și *Clostridium* spp. [22]. *Pseudomonas* spp. este identificat mai frecvent la pacienții ce au suferit o intervenție chirurgicală sau o procedură intervențională la nivelul arborelui biliar. Bacteriile Gram pozitive sunt întâlnite predominant la pacienții cu drenaj biliar percutanat. [23]. Colangita cu fungi se întâlnește la pacienții imunodeprimați, *Candida albicans* fiind cel mai frecvent identificată.

Anatomie patologică. În cazul colangitei acute bacteriene, aspectul histologic este asemănător cu cel al obstrucției biliare, cu edem portal, infiltrat neutrofilic și inflamație periductală. În unele cazuri, neutrofilele se pot acumula chiar intraductal, fapt ce sugerează infecția. [24,25]. Micro- și macroabcesele se pot asocia cu tromboflebită și tromboză de venă portă, iar prezența șocului poate determina necroză hepatică. Aspectul histopatologic nu se corelează direct proporțional cu aspectul clinic și nu are valoare predictivă pentru supraviețuire. Minime modificări histologice pot coexista cu un tablou clinic sever, de aceea se vor integra în contextul clinic atât aspectul histologic, cât și cel microbiologic. [26]

Forme clinice. În majoritatea cazurilor, colangita acută apare de novo. Aspectul clinic depinde de severitatea bolii. Clasic, pacienții se prezintă la medic pentru febră, durere abdominală și icter. Durerea abdominală,

localizată la nivelul hipocondrului drept, este de intensitate medie. Febra și durerea abdominală sunt întâlnite cel mai frecvent, cu o incidență de peste 80%, pe când icterul este prezent doar în 60%-70% din cazuri. Triada Charcot are o sensibilitate scăzută, de circa 26,4%, însă specificitatea ajunge până la 96%. Prezența triadei este sugestivă pentru colangită, însă nu este diagnostică, ea fiind prezentă la 26-72% din pacienți. [27,28]. Odată cu evoluția bolii, la febră, icter și durere abdominală se asociază hipotensiunea arterială și alterarea statusului mental al pacientului (pentada Reynold). [29]. În cazul vârstnicilor, poate fi prezentă doar confuzia mentală asociată alterării stării generale. [30]. Pentru a îmbunătăți diagnosticul, în 2006, la Tokyo, au fost stabilite criteriile diagnostice pentru colangita acută (TG07):

a) Clinic:
- istoric personal de afecțiuni biliare;
- febră/frison;
- icter;
- durere abdominală (cadranul abdominal superior drept sau epigastrică).

b) Analize de laborator:
- evidențierea sindromului inflamator;
- modificarea testelor funcției hepatice.

c) Imagistică:
- dilatații de căi biliare sau identificarea factorului determinant (calcul, stent, tumoră etc.).

Se suspicionează diagnosticul dacă sunt prezenți doi factori clinici. Diagnosticul este de certitudine dacă sunt îndeplinite toate criteriile. [31]. Sensibilitatea și specificitatea criteriilor diagnostice TG07 sunt de 82,6%, respectiv 79,8%. În 2012 este publicat un nou ghid, TG13. [32]

1) Inflamație sistemică: febră (>38°C) și/sau frison.
2) Analize de laborator:
- răspuns inflamator:
  - leucocite <4 000/mm^3 sau >10 000/mm^3;
  - proteina C reactivă ≥1 mg/dl;
- colestază:
  - bilirubină totală ≥2 mg/dl;
- modificarea testelor funcției hepatice:
  - fosfatază alcalină ≥1,5 × N;
  - γGT ≥1,5 × N;
  - AST ≥1,5 × N;
  - ALT ≥1,5 × N.

3) Imagistică:
- dilatații de căi biliare;
- identificarea factorului determinant.

Sensibilitatea diagnosticului a crescut până la 91%, dar specificitatea a rămas similară (77,7%). [33]

Severitatea bolii poate fi apreciată în funcție de răspunsul la tratament și disfuncția de organ. [34]

– *Gradul I,* colangita acută ușoară. Pacienții nu prezintă disfuncție de organ și răspund favorabil la tratamentul antibiotic.

– *Gradul II,* colangita acută moderată. Pacienții nu au disfuncție de organ, dar nu răspund la tratamentul antibiotic și prezintă 2 din următoarele 5 criterii: leucocitoză/leucopenie, febră/frison, vârsta >75 de ani, bilirubină totală >5 mg/dl, hipoalbuminemie <0,7 × N.

– *Gradul III,* forma severă a colangitei acute (colangita toxică). Pacienții nu răspund la tratamentul medicamentos și prezintă disfuncție de organ [35]: cardiovascular (hipotensiune, ce necesită suport vasopresor), nervos (alterarea stării de conștiență), respirator (PaO_2/FiO_2 <300), renal (oligurie, creatinină serică >2 mg/dl), hepatic (INR >1,5), hematologic (trombocitopenie <100 000/mm^3).

Colangita acută supurată este o formă particulară și se caracterizează prin obiectivarea secreției purulente la nivelul ampulei Vater, în timpul colangiopancreatografiei endoscopice (CPER). Prezența puroiului nu se corelează cu severitatea colangitei. [36,9]

Colangita în cadrul infecțiilor parazitice. Helmintiaza biliară este prevalentă în țările tropicale, în care paraziții sunt endemici, fiind a doua cauză de colangită la nivel mondial. Odată cu creșterea migrației și a turismului, incidența a crescut și în țările dezvoltate. Leziunile sunt provocate de paraziți prin mai multe mecanisme: iritația locală prin secrețiile parazitare și ouăle paraziților, obstrucția fizică a ductului biliar, inducerea de formare a calculilor, însămânțarea bacteriană în timpul migrației de la nivel duodenal.

Deseori, la simptomatologia colangitei se asociază simptomele infecției parazitare primare, de tipul vărsăturilor, colicilor intestinale, palpare de formațiuni tumorale abdominale (ex.: cluster de paraziți în cazul *Ascaris lumbricoides*). Infecția cu *Clonorchis sinensis* se poate complica cu o colangită piogenică recurentă, ca și infecția cu *Fasciola hepatica.*

Sepsisul este o complicație severă a colangitei acute și se datorează bacteriemiei și endotoxinemiei.

Infecția necontrolată poate cauza abcese hepatice și colangită secundară sclerozantă, iar pe calea venei porte poate determina pileflebită și tromboză de venă portă. [37]

Mortalitatea variază între 10 și 30%. Au fost indentificați 7 factori de risc predictivi pentru mortalitatea în colangita acută [38]: vârsta peste 50 de ani, sexul feminin, prezența abcesului hepatic, ciroza hepatică, colangita în cazul obstrucției maligne, colangita postcolangiografie percutanată transhepatică, insuficiența renală acută.

Disfuncția de organ este cel mai comun predictor al prognosticului negativ. Confuzia și șocul sunt indicatori clinici de disfuncție de organ. [39]

Diagnostic. Diagnosticul colangitei acute poate fi o provocare. Examenul clinic la prezentare este foarte variabil, de la febră izolată, în special în cazul pacienților în etate, până la sepsis. Triada Charcot completă este prezentă, în medie, la 50% din cazuri, iar pentada Reynold în și mai puține cazuri, până la 30%.

Analizele de laborator evidențiază: leucocitoză, creșterea enzimelor de citoliză hepatică, creșterea markerilor de inflamație și hiperbilirubinemie. [40]. Tehnicile imagistice evidențiază cauza, nivelul, gradul obstrucției și complicațiile acesteia. Ecografia abdominală are sensibilitatea cea mai mare pentru litiaza veziculară și poate evidenția dilatațiile de căi biliare, însă nu poate evalua segmentul distal al coledocului. Tomografia computerizată (CT) este considerată superioară ecografiei în diagnosticul litiazei coledociene, în special în cazul celor calcificate, și poate preciza locul obstrucției. [41]. De asemenea, CT cu substanță de contrast evaluează întregul abdomen, putând decela formațiuni tumorale (pancreatice etc.), leziuni secundare sau complicații ale colangitei (abces hepatic etc.). [42]. Colangiopancreatografia prin rezonanță magnetică (CPRM), o alternativă neinvazivă a colangiopancreatografiei endoscopice (CPER), are o acuratețe crescută în vizualizarea anatomiei căilor biliare, în special în cazul malignității sau al colangitei sclerozante, însă nu este specifică pentru diagnosticul colangitei acute. [43]. Ecografia endoscopică este considerată a fi una din cele mai sensibile tipuri de examinare pentru diagnosticul litiazei coledociene. CPER este o procedură diagnostică, dar care poate deveni și terapeutică. Fiind o procedură diagnostică invazivă, cu un risc crescut de apariție a complicațiilor, este utilizată în cazuri selecționate, când este folosită și în scop curativ. [44]

Tratament. Colangita acută este o urgență medico-chirurgicală. Tratamentul este atât etiologic, cât și simptomatic. În lipsa tratamentului, evoluția este fatală. Diagnosticul precoce este esențial, în special în cazul pacienților vârstnici. Antibioterapia empirică și dezobstrucția biliară sunt fundamentale. [53,54]

Starea pacienților se poate deteriora rapid, motiv pentru care ei trebuie monitorizați atent pentru primele 24-48 de ore. Se vor administra antibiotice cu spectru larg, ce acoperă germenii intestinali Gram negativi și anaerobi. Uzual se folosesc antibiotice din clasa penicilinelor, asociate cu inhibitor de betalactamaze. Pentru formele moderate și severe de boală – cefalosporine de generația a III-a sau a IV-a. Dacă antibioterapia de primă intenție nu este eficientă, fluorochinolonele sau carbapenemele

pot fi alternative eficiente. [47]. Tratamentul antibiotic se administrează între 7 și 10 zile, în funcție de rezultate și de drenajul biliar. Administrarea intravenoasă poate fi înlocuită cu administrarea per os, după dispariția febrei și a leucocitozei. [48]. Dezobstrucția biliară se asociază terapiei antibiotice și se adresează cauzei.

Deși în unele cazuri particulare dezobstrucția se realizează spontan, CPER este recomandată în primele 72 de ore, 10%-15% dintre pacienți necesitând dezobstrucție biliară urgentă în primele 12-24 de ore de la prezentare. [49]. În cazul pacienților cu o formă severă, cu disfuncție multiplă de organ și șoc septic, mortalitatea este de 100% dacă nu se practică de urgență drenajul biliar. Procedurile de drenaj biliar minim invazive au redus semnificativ mortalitatea, comparativ cu drenajul chirurgical al tractului biliar. CPER terapeutică constă în diagnosticul litiazei, papilosfincterotomie, extragerea calculului și, opțional, plasarea unui stent. Scopul este de a decomprima tractul biliar, nu de a efectua tratamentul definitiv. Drenajul percutanat poate, de asemenea, fi folosit cu succes în decompresia tractului biliar. [50,51]. Atunci când metodele minim invazive sunt fără succes, drenajul chirurgical devine obligatoriu. Colecistectomia este indicată după remiterea episodului de colangită, deoarece, în până la 25% din cazuri, colangita și litiaza de CBP sunt recurente în primii 2 ani. [61,10]. Se recomandă colecistectomia laparoscopică în primele 6 săptămâni de la extragerea endoscopică a calculilor, în special în cazurile cu papilosfincterotomie endoscopică. [53]

În cazul pacienților vârstnici, cu colangită acută complicată, când CPER nu poate fi efectuată în condiții de siguranță, poate fi luată în considerare explorarea laparoscopică a căii biliare principale prin coledocoscopie, extragerea conținutului litiazic (+/- litotriție) și plasarea unui tub T (Kehr). [54]

BIBLIOGRAFIE

1. Beuran M., Curs de chirurgie pentru studenți – anii IV și V. Edit. Ilex, București, 2013.
2. Kimura Y., Takada T., Kawarada Y., Nimura Y., Hirata K., Sekimoto M., et al, Definitions, pathophysiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis: Tokyo Guidelines. J Hepatobiliary Pancreat Surg [Internet] 2007 (cited 2019 Jul 1);14:15-6. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1007/s00534-006-1152-y.
3. Reynolds B.M., Dargan E.L., Acute obstructive cholangitis; a distinct clinical syndrome. Ann Surg [Internet] 1959 Aug (cited 2019 Jul 1);150(2):299-03. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13670595
4. Longmire W.P., Suppurative cholangitis. Crit Surg Illn [Internet] 1971 (cited 2019 Jul 1);397-424. Available from: https://ci.nii.ac.jp/naid/20001189513/
5. Ely R., Long B., Koyfman A., The Emergency Medicine – Focused Review of Cholangitis. J Emerg Med [Internet] 2018 Jan 1 (cited 2019 Jul 1);54(1):64-72. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0736467917306157.

6. Sokal A., Sauvanet A., Fantin B., de Lastours V., Acute cholangitis: Diagnosis and management. J Visc Surg [Internet] 2019 Jun 24 (cited 2019 Jul 1). Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1878788619300670.
7. Gigot J.F., Leese T., Dereme T., Coutinho J., Castaing D., Bismuth H., Acute Cholangitis. Ann Surg [Internet] 1989 Apr (cited 2019 Jul 1);209(4):435-8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2930289.
8. Lipsett P.A., Pitt H.A., Acute cholangitis. Surg Clin North Am [Internet] 1990 Dec (cited 2019 Jul 1);70(6):1297-312. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2247816.
9. Ahmed M., Acute cholangitis – an update. World J Gastrointest Pathophysiol [Internet] 2018 Feb 15 (cited 2019 Jul 1);9(1):1-7. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29487761.
10. Giblin E., Sherman S.C., Emergency Management of Infectious Diseases – Google Books [Internet]. Cambridge University Press, 2018, p. 250-251. Available from: https://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=XeRfDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA250&dq=staphylococcus+aureus+joint+replacement&ots=AqGxBxdES4&sig=QHjt_HkbJsNT1OwDSMlHrd1bl5U#v=onepage&q=staphylococcus aureus joint replacement&f=false.
11. Lim J.H., Liver Flukes: the Malady Neglected. Korean J Radiol [Internet] 2011 (cited 2019 Jul 1);12(3):269. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21603286.
12. Acute cholangitis: Clinical manifestations, diagnosis, and management – UpToDate. [Internet]. (cited 2019 Jul 1). Available from: https://www.uptodate.com/contents/acute-cholangitis-clinical-manifestations-diagnosis-and-management.
13. Sung J.Y., Costerton JW, Shaffer E.A., Defense system in the biliary tract against bacterial infection. Dig Dis Sci [Internet] 1992 May (cited 2019 Jul 1);37(5):689-96. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1563308.
14. Buyukasik K., Toros A.B., Bektas H., Ari A., Deniz M.M., Diagnostic and Therapeutic Value of ERCP in Acute Cholangitis. ISRN Gastroenterol [Internet] 2013 (cited 2019 Jul 1);2013:1-4. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23997958.
15. Csendes A., Sepúlveda A., Burdiles P., Braghetto I., Bastias J., Schütte H., et al, Common Bile Duct Pressure in Patients With Common Bile Duct Stones With or Without Acute Suppurative Cholangitis. Arch Surg [Internet] 1988 Jun 1 (cited 2019 Jul 3);123(6):697. Available from: http://archsurg.jamanetwork.com/article.aspx?doi: 10.1001/archsurg.1988.01400300039005.
16. Yoshimoto H., Ikeda S., Tanaka M., Matsumoto S., Relationship of biliary pressure to cholangiovenous reflux during endoscopic retrograde balloon catheter cholangiography. Dig Dis Sci [Internet] 1989 Jan (cited 2019 Jul 3);34(1):16-20. Available from: http://link.springer.com/10.1007/BF01536148.
17. Lygidakis N.J., Brummelkamp W.H., The significance of intrabiliary pressure in acute cholangitis. Surg Gynecol Obstet [Internet] 1985 Nov (cited 2019 Jul 3);161(5):465-9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3901361.
18. van den Hazel S.J., Speelman P., Tytgat G.N.J., Dankert J., van Leeuwen D.J., Role of Antibiotics in the Treatment and Prevention of Acute and Recurrent Cholangitis. Clin Infect Dis [Internet] 1994 Aug 1 (cited 2019 Jul 1);19(2):279-86. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7986900.
19. Lau J.Y.W., Ip S.M., Chung S.C.S., Leung J.W.C., Ling T.K.W., Yung M.Y., et al, Endoscopic drainage aborts endotoxaemia in acute cholangitis. Br J Surg [Internet] 1996 Feb 1 (cited 2019 Jul 3);83(2):181-4. Available from: http://doi.wiley.com/10.1046/j.1365-2168.1996.02041.x.
20. Sulzer J.K., Ocuin L.M., Cholangitis Causes, Diagnosis, and Management, 2018 (cited 2019 Jul 1); Available from: https://doi.org/10.1016/j.suc.2018.11.002.
21. Schlossberg D., Clinical infectious disease, 2nd ed., 2015, p. 1-1470.
22. Leung J.W., Liu Y., Lau G.C.T., Chan R.C.Y., Lai A.C.W., Ling T.K.W., et al, Bacteriologic analyses of bile and brown pigment stones in patients with acute cholangitis. Gastrointest Endosc [Internet] 2001 Sep 1 (cited 2019 Jul 3);54(3):340-5. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016510701701617.

23. Levine J.G., Botet J., Kurtz R.C., Microbiological analysis of sepsis complicating non-surgical biliary drainage in malignant obstruction. Gastrointest Endosc [Internet] 1990 Jul 1 (cited 2019 Jul 3);36(4):364-8. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016510790710656.
24. Carpenter H.A., Bacterial and Parasitic Cholangitis. Mayo Clin Proc [Internet] 1998 May 1 (cited 2019 Jul 2);73(5):473-8. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0025619611637348.
25. Shimada H., Nihmoto S., Matsuba A., Nakagawara G., Acute cholangitis: a histopathologic study. J Clin Gastroenterol [Internet] 1988 Apr (cited 2019 Jul 2);10(2):197–200. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3418077.
26. Kradin L.R., Diagnostic pathology of infectious disease, 2nd ed., 2018, p. 291-93.
27. Csendes A., Diaz J.C., Burdiles P., Maluenda F., Morales E., Risk factors and classification of acute suppurative cholangitis. Br J Surg [Internet] 1992 Jul (cited 2019 Jul 2);79(7):655-8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1643478.
28. Spătariu A., Nicolau A.E., Beuran M., Tudor C., Oprescu C., Conversion in laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. Chirurgia (Bucur) [Internet] (cited 2019 Jul 17);105(4):469-72. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20941967.
29. Kiriyama S., Takada T., Strasberg S.M., Solomkin J.S., Mayumi T., Pitt H.A., et al, TG13 guidelines for diagnosis and severity grading of acute cholangitis (with videos). J Hepatobiliary Pancreat Sci [Internet] 2013 Jan (cited 2019 Jul 2);20(1):24-34. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23307001.
30. Chijiiwa K., Ichimiya H., Kuroki S., Koga A., Nakayama F., Late development of cholangiocarcinoma after the treatment of hepatolithiasis. Surg Gynecol Obstet [Internet] 1993 Sep (cited 2019 Jul 3);177(3):279-82. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8395085.
31. Wada K., Takada T., Kawarada Y., Nimura Y., Miura F., Yoshida M., et al, Diagnostic criteria and severity assessment of acute cholangitis: Tokyo Guidelines. J Hepatobiliary Pancreat Surg [Internet] 2007 Jan 30 (cited 2019 Jul 1);14(1):52-8. Available from: http://link.springer.com/10.1007/s00534-006-1156-7.
32. Kiriyama S., Takada T., Strasberg S.M., Solomkin J.S., Mayumi T., Pitt H.A., et al, New diagnostic criteria and severity assessment of acute cholangitis in revised Tokyo guidelines. J Hepatobiliary Pancreat Sci [Internet] 2012 Sep (cited 2019 Jul 2);19(5):548-56. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22825491.
33. Kimura Y., Takada T., Strasberg S.M., Pitt H.A., Gouma D.J., Garden O.J., et al, TG13: Updated Tokyo Guidelines for acute cholangitis and acute cholecystitis TG13 current terminology, etiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis. J Hepatobiliary Pancreat Sci [Internet] 2013 (cited 2019 Jul 2);20:8-23. Available from: http://www.jshbps.jp/en/guideline/tg13.
34. Wada K., Takada T., Kawarada Y., Nimura Y., Miura F., Yoshida M., et al, Diagnostic criteria and severity assessment of acute cholangitis: Tokyo Guidelines. J Hepatobiliary Pancreat Surg [Internet] 2007 Jan 30 (cited 2019 Jul 2);14(1):52-8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17252297.
35. Kiriyama S., Takada T., Hwang T.-L., Akazawa K., Miura F., Gomi H., et al, Clinical application and verification of the TG13 diagnostic and severity grading criteria for acute cholangitis: an international multicenter observational study. J Hepatobiliary Pancreat Sci [Internet] 2017 Jun 1 (cited 2019 Jul 2);24(6):329-37. Available from: http://doi.wiley.com/10.1002/jhbp.458
36. Lipsett P.A., Pitt H.A., Acute cholangitis. Front Biosci [Internet] 2003 Sep 1 (cited 2019 Jul 2);8:s1229-39. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12957832.
37. Narkewicz M.R., Diseases of the Gallbladder and Bile Ducts: Diagnosis and Treatment. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002;34:574.
38. Gigot J.F., Leese T., Dereme T., Coutinho J., Castaing D., Bismuth H., Acute cholangitis. Multivariate analysis of risk factors. Ann Surg [Internet] 1989 Apr (cited 2019 Jul 3);209(4):435-8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2930289.

39. Lan D., Wah C., Christophi C., Muralidharan V., Acute cholangitis: current concepts. 2017 (cited 2019 Jul 4). Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/ans.13981.
40. Gruber P.J., Silverman R.A., Gottesfeld S., Flaster E., Presence of Fever and Leukocytosis in Acute Cholecystitis. Ann Emerg Med [Internet] 1996 Sep 1 (cited 2019 Jul 3);28(3):273-7. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0196064496700252.
41. Zamboni G., Gourtsoyianni S., MDCT and MRI of the Liver, Bile Ducts and Pancreas. A-Z Notes in Radiological Practice and Reporting Series. In De Cecco C.N. Laghi A. (eds.) [Internet] Available from: https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2F978-88-470-5720-3.pdf.
42. Miura F., Takada T., Strasberg S.M., Solomkin J.S., Pitt H.A., Gouma D.J., et al, TG13 flowchart for the management of acute cholangitis and cholecystitis. J Hepatobiliary Pancreat Sci [Internet] 2013 Jan 1 (cited 2019 Jul 3);20(1):47-54. Available from: http://doi.wiley.com/10.1007/s00534-012-0563-1.
43. Mehta S.N., Reinhold C., Barkun A.N., Magnetic Resonance Cholangiopancreatography. Gastrointest Endosc Clin North Am 2018;7:247-270.
44. Lai E.C.S., Mok F.P.T., Tan E.S.Y., Lo C., Fan S., You K., et al, Endoscopic Biliary Drainage for Severe Acute Cholangitis. N Engl J Med [Internet] 1992 Jun 11 (cited 2019 Jul 3);326(24):1582–6. Available from: http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199206113262401.
45. Yusoff I.F., Barkun J.S., Barkun A.N., Diagnosis and management of cholecystitis and cholangitis. Gastroenterol Clin North Am [Internet] 2003 Dec (cited 2019 Jul 3);32(4):1145-68. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889855303000906.
46. Beuran M., Păun S., Negoi I., Gănescu R., Runcanu A., Avram M., et al, Laparoscopic approach in gallbladder agenesis – an intraoperative surprise. Chirurgia (Bucur) [Internet] (cited 2019 Jul 17);105(4):5316. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20941977.
47. Mosler P., Diagnosis and Management of Acute Cholangitis. Curr Gastroenterol Rep [Internet] 2011 Apr 5 (cited 2019 Jul 4);13(2):166-72. Available from: http://link.springer.com/10.1007/s11894-010-0171-7.
48. Park T.Y., Choi J.S., Song T.J., Do J.H., Choi S.-H., Oh H.-C., Early Oral Antibiotic Switch Compared with Conventional Intravenous Antibiotic Therapy for Acute Cholangitis with Bacteremia. Dig Dis Sci [Internet] 2014 Nov 5 (cited 2019 Jul 4);59(11):2790-6. Available from: http://link.springer.com/10.1007/s10620-014-3233-0.
49. Mazuski J.E., Tessier J.M., May A.K., Sawyer R.G., Nadler E.P., Rosengart M.R., et al, The Surgical Infection Society Revised Guidelines on the Management of Intra-Abdominal Infection. Surg Infect (Larchmt) [Internet] 2017 Jan 1 (cited 2019 Jul 3);18(1):1-76. Available from: https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/sur.2016.261.
50. Solomkin J.S., Mazuski J.E., Bradley J.S., Rodvold K.A., Goldstein E.J.C., Baron E.J., et al, Diagnosis and Management of Complicated Intra-Abdominal Infection in Adults and Children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. Surg Infect (Larchmt) [Internet] 2010 Feb 17 (cited 2019 Jul 3);11(1):79-109. Available from: https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/sur.2009.9930.
51. Ivanov I., Beuran M., Venter M.D., Iftimie-Năstase I., Smarandache R., Popescu B., et al, Gallstone ileus after laparoscopic cholecystectomy. J Med Life [Internet] 2012 Sep 15 (cited 2019 Jul 17);5(3):335-41. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23049640.
52. Poon R.T.-P., Liu C.-L., Lo C.-M., Lam C.-M., Yuen W.-K., Yeung C., et al, Management of Gallstone Cholangitis in the Era of Laparoscopic Cholecystectomy. Arch Surg [Internet] 2001 Jan 1 (cited 2019 Jul 3);136(1):11. Available from: http://archsurg.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archsurg.136.1.11.
53. Li VKM, Yum JLK, Yeung YP., Optimal timing of elective laparoscopic cholecystectomy after acute cholangitis and subsequent clearance of choledocholithiasis. Am J Surg [Internet] 2010 Oct 1 (cited 2019 Jul 4);200(4):483–8. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0002961010000838.
54. Jia B., Jin Z., Han W., Liu Y., Safety and efficacy of emergency laparoscopic common bile duct exploration in elderly patients with complicated acute cholangitis. Surg Endosc [Internet] 2019 Jun 17 (cited 2019 Jul 4);1-6. Available from: http://link.springer.com/10.1007/s00464-019-06914-8.

COLECISTITA ACUTĂ

Mircea Beuran, Valentina Mădălina Negoiță

Prezentare generală (definiție). Colecistita acută reprezintă inflamația veziculei biliare, apărută de obicei ca rezultat al obstrucției prin material litiazic a infundibulului și canalului cistic.

Colecistita acută prezintă o prevalență de 6-11% în subgrupul de pacienți cu litiază veziculară simptomatică, supravegheați pentru o perioadă de 7-11 ani. [1,2]. În lipsa tratamentului, simptomele colecistitei acute se pot remite spontan în 7-10 zile sau boala poate evolua către apariția de complicații. [3,4]

Colecsitita acută alitiazică este inflamația veziculei biliare ce nu este cauzată de impactarea litiazică a canalului cistic, fiind întâlnită în 5-10% din totalul cazurilor de colecistită acută. Afecțiunile care predispun la apariția colecistitei acute alitiazice sunt traumatismele severe, arsurile, intervenția chirurgicală majoră recentă, insuficiența multiplă de organe, nutriția parenterală prelungită, postul și sepsisul.

Istoric. Tratamentul colecistitei litiazice simptomatice a fost imaginat încă din anii 1600, însă la acel moment procedeul practicat pentru colecistita acută era colecistostomia, metodă prin care colecistul era drenat și se înlăturau calculii cu o ameliorare temporară a simptomatologiei pacienților. În 1882 medicul german Carl Johann August Langernbuch a realizat prima colecistectomie la un pacient în vârstă de 16 ani, care suferea de colecistită acută litiazică. În 1985 începe era modernă a colecistectomiilor, când chirurgul german Erich Muhe a îndepărtat colecistul unui pacient folosind instrumentarul laparoscopic.

Epidemiologie. Litiaza veziculară este o afecțiune cu prevalență netă pentru sexul feminin, datorită unor factori mecanici și hormonali. Factorii care favorizează apariția litiazei veziculare sunt: sexul, rasa albă, predispoziția genetică, hormonii estrogeni, contraceptivele orale, parazitozele digestive, diabetul zaharat, ciroza și bolile hematologice.

Patogenie. Vezicula biliară împreună cu căile biliare și sfincterul Oddi au rolul de a concentra, depozita și regla fluxul biliar. Mucoasa veziculei biliare are cea mai mare capacitate de absorbție de apă și electroliți pe unitatea de suprafață din organism, astfel încât realizează concentrarea bilei. Mucoasa veziculei biliare absoarbe și calciul, un proces însă mai puțin eficient decât pentru apă și sodiu. Crescând concentrația de cal-

ciu local, concomitent cu scăderea capacității de emulsionare a lipidelor și colesterolului, apare pe termen lung procesul de litogeneză. Mucoasa veziculei biliare are și proprietăți secretorii, ea producând un mucus cu compoziție glicoproteică, cu acțiune protectoare față de acțiunea agresivă a bilei concentrate. Mucusul conține însă și factori ce declanșează precipitarea și cristalizarea colesterolului.

Cauzele litiazei veziculare sunt în momentul de față relativ bine cunoscute, existând, pe de o parte, o tulburare metabolică ce modifică raportul componentelor biliare, făcând posibilă precipitarea unora dintre acestea. Pe de altă parte, sunt cauzele mecanice, care scad capacitatea veziculei biliare de a se contracta și a se goli datorită unui obstacol la nivel infundibulocistic.

Excesul de colesterol în bilă sau o diminuare a concentrației de acizi grași și lecitină pot duce la perturbarea echilibrului, cu apariția nucleilor colesterinici, precursori ai litiazei. De cele mai multe ori, litiazele veziculare sunt mixte, compoziția lor fiind alcătuită atât din pigmenți biliari, cât și din proteine, mucus și calciu. Mecanismele care duc la alterarea raportului colesterol/acizi grași sunt staza și infecția, acestea fiind consecința unei probleme de evacuare a veziculei biliare.

Conform datelor din literatură, peste 90% din cauzele de colecistită acută se datorează litiazei ce obstruează canalul cistic sau infundibulul colecistic. Prin inclavarea la nivel infundibular a unui calcul apare hidropsul vezicular. Colecistul se va comporta, prin urmare, ca o cavitate închisă în care au loc resorbția pigmenților biliari (la puncție conținutul veziculei biliare este clar, incolor), concomitent cu distensia progresivă a veziculei biliare împreună cu hipersecreția de mucus. Evoluția poate fi spre remisiune, prin dezinclavarea spontană a calculului, sau către o suprainfecție favorizată de staza locală, cu instalarea colecistitei acute. Acțiunea traumatică a litiazei stimulează și sinteza de prostaglandine, ce mediază un răspuns inflamator.

Infecția cu bacterii de origine intestinală, cum sunt *Escherichia coli, Klebsiella* și *Streptococcus faecalis*, suprapusă fenomenelor inflamatorii, are loc în aproximativ 20% din cazuri.

Infecția helmintică *(Ascaris lumbricoides)* reprezintă una din cauzele majore de colecistită în țările în curs de dezvoltare din Asia, Africa de Sud și America Latină prin obstrucția canalului cistic cu paraziți.

Factorii patogeni pentru apariția colecistitei acute sunt:

- litiaza veziculară, factorul favorizant cel mai des incriminat;
- tulburări vasculare: arteriale, venoase sau prin compresiune extrinsecă;
- tulburări neurogene, ce pot determina o atonie veziculară, cu stază mecanică a bilei, ce generează modificarea compoziției bilei; rol

favorizant are și distonia sfincterelor biliare, permițând refuxul ascendent al sucurilor pancreatic și duodenal;
- infecțiile parazitare (Ascaris lumbricoides);

În mod normal, bila din colecist și din căile biliare este sterilă. Prezența unui obstacol litiazic sau de altă natură favorizează colonizarea cu germeni a arborelui biliar. Cel mai frecvent au fost izolați bacili Gram negativi, cum sunt Escherichia coli și Klebsiella. În ultimul timp a crescut incidența unor germeni precum *Pseudomonas* și *Enterobacter*. S-au izolat și coci Gram pozitivi, ca *Enterococcus* și *Streptococcus viridans*.

Există trei tipuri de calculi biliari: colesterolotici, micști și pigmentari. Calculii pigmentari conțin bilirubină și sunt în două nuanțe: maro și negru. Calculii negri nu sunt asociați cu infecțiile bacteriene, în timp ce calculii de culoare maro sunt cei care apar în asociere cu o infecție bacteriană.

La nivelul ficatului, bilirubina, moleculă hidrofobă, este conjugată cu acidul glucuronic și astfel devine hidrofilă înainte de a fi secretată în bilă. Bacteriile de la nivelul arborelui biliar produc β-glucuronidază, care deconjugă bilirubina și o aduce la forma hidrofobă, formă care interacționează cu sărurile de calciu ale bilirubinei neconjugate și cu acizii grași saturați cu catenă lungă, formând calculi pigmentari de culoare maro. [4]. Studiile moleculare au arătat că ADN-ul bacteriilor este prezent în majoritatea calculilor biliari, inclusiv în cei colesterolotici. [8]. Sunt studii care implică și infecția cu *Helicobacter pylori* ca factor patogen în formarea litiazei veziculare.

Anatomie patologică. Din punct de vedere anatomopatologic, s-au identificat următoarele aspecte ale veziculei biliare:

1. Vezicula fragă, care este caracterizată prin inflamația mucoasei veziculare, ce devine intens hiperemică, cu achene de colesterol depuse la nivelul mucoasei, care apar ca niște mulații mici, de culoare galbenă.

2. Hidropsul vezicular sau hidrocolecistul, ce apare ca o consecință a inclavării unui calcul în canalul cistic sau la nivel infundibular; vezicula biliară apare în tensiune, cu conținut seros, albicios sau vâscos datorită acumulării de mucus.

3. Colecistita acută litiazică reprezintă inflamația peretelui veziculei biliare și, în funcție de faza evolutivă a procesului patogenic, putem întâlni:
- colecistita acută *flegmonoasă*, cu peretele colecistului intens edemațiat, mult îngroșat, hiperemic, iar în interiorul colecistului se găsesc calculi, bilă purulentă și detritusuri celulare;
- *piocolecistul*, conținut purulent al veziculei biliare;
- *colecistita acută gangrenoasă*, ce prezintă la nivelul peretelui colecistului zone parcelare de culoare brun-verzuie sau peretele co-

lecistului este în totalitate afectat, putând asocia sfacele și/sau perforații;
- *colecistita acută cu peritonită,* care poate fi localizată sau generalizată;
- *plastronul* pericolecistic, ce reprezintă o reacție a cavității peritoneale de a limita procesul septic în jurul colecistului inflamat, fiind un proces de peritonită plastică la care participă marele epiploon, colonul transvers, duodenul și antrul gastric.

4. Colecistita scleroatrofică reprezintă o formă de colecistită cronică și apare după o evoluție îndelungată a procesului patologic, cu episoade repetate de inflamație ce au fost tratate medical; vezicula biliară apare mult redusă de volum, cu pereți îngroșați, mulată pe calculi.

Din punct de vedere microscopic, în cadrul procesului inflamator acut apar inițial edemul, congestia, hemoragia, depozitele de fibrină și mucus în jurul stratului muscular; urmează necoza cu neutrofilie la nivelul pereților colecistului, ce poate fi însoțită de modificări variabile la nivel epitelial, care pot semăna cu displazia; în cele din urmă apar proliferarea miofibroblastică cu infiltrate inflamatorii în cadrul inflamației cronice și trombi în vasele mici.

Calculii biliari colesterolotici sunt rotunzi-ovalari, de culoare gălbuie, cu suprafața netedă, friabili, radiotransparenți, de dimensiuni variabile. Litiaza colesterolotică poate fi unică sau multiplă. Calculii biliari pigmentari sunt mici (diametrul cuprins între 2-5 mm), de culoare brun-negricioasă, cu suprafață neregulată, de consistență crescută. Pot fi radiotransparenți sau radioopaci.

Clinică. Anamneza urmărește conturarea sindromului dispeptic și dureros de tip biliar. Durerea este localizatată cel mai des la nivel epigastric, cu iradiere spre hipocondrul drept, regiunea scapulară sau umărul drept. Cel mai frecvent este colicativă, dar uneori se poate manifesta și ca o durere surdă, continuă și persistentă.

Simptomatologia clinică poate fi grupată în funcție de fazele evolutive ale litiazei veziculare. Astfel, în faza tulburărilor dispeptice pacientul prezintă disconfort digestiv postprandial, balonări, flatulență, greață, sindrom migrenos, astenie psihică și fizică, tulburări de tranzit. Din tot acest tablou reiese caracterul polimorf, nesistematizat și imprecis al suferinței, etapă ce poate avea o durată de ani sau poate lipsi.

În faza durerilor paroxistice ale colicii biliare, debutul este datorat unei contracturi tetaniforme a musculaturii netede veziculare, ce poate fi generată de un calcul sau de infecție. Durerea este violentă, cu exacerbări, sediul durerii fiind la nivelul hipocondrului drept, cu iradiere în epigastru și la nivelul umărului drept sau în regiunea interscapulovertebrală. Simptomatologia dureroasă este frecvent însoțită de greață și vărsături.

Staza biliară este răspunzătoare de apariția colecistitei acute și de complicațiile acesteia. Calculii biliari sunt răspunzători de colica biliară și de complicațiile migratorii (pancreatita și icterul).

Afecțiunea se poate manifesta sub mai multe forme:

a. Forma asimptomatică, de obicei o descoperire întâmplătoare imagistică sau intraoperatorie, este destul de des întâlnită în epoca actuală, când explorarea ultrasonografică a abdomenului este realizată de rutină. De multe ori, decelarea imagistică a litiazei veziculare necomplicate poate conduce la un diagnostic greșit, cunoscut ca „mirajul leziunii aparente".

b. Forma oligosimptomatică, dominată de tulburările dispeptice (balonare, greață, cefalee) generate de alimentația colecistokinetică.

c. Forma dureroasă are ca element central și definitoriu colica biliară, cu următoarele semne și simptome caracteristice: durere intensă, localizată la nivelul hipocondrului drept, cu iradiere în regiunea interscapulovertebrală dreaptă, accentuată la inspirul profund, cu perioade de accentuare și diminuare a simptomatologiei.

d. Formele icterice sunt secundare litiazei coledociene și odditei scleroase, staza biliară putând genera colangită.

e. Pacienții vârstnici pot dezvolta forme de colecistită gangrenoasă oligosimptomatică, în care semnele locale sunt minime, dominând cele de sepsis.

Colecistita acută poate apărea și la femeia gravidă. Tratamenul chirurgical trebuie amânat pe cât de mult posibil. În cazul în care tratamentul conservator nu este eficient și simptomatologia reapare în cadrul aceluiași trimestru de sarcină, se poate efectua intervenția chirurgicală pe cale laparoscopică, operație care s-a dovedit sigură în sarcină.

Complicații:

Gangrena colecistului. Apare până la 20% din cazuri în lipsa tratamentului, cu perforație consecutivă în aproximativ 2% din cazuri.

Ileusul biliar. Este o complicație ce poate să apară la pacienții vârstnici cunoscuți cu o îndelungată istorie de litiază veziculară simptomatică. După pusee repetate de colecistită acută ce se remit spontan sau sub tratament medicamentos, se produce un intens proces inflamator ce vizează atât colecistul, cât și duodenul; în timp se poate constitui o comunicare între aceste două segmente, producându-se fistula biliodigestivă prin care calculii de la nivelul colecistului migrează în duoden. De la nivelul duodenului, cu ajutorul peristalticii, aceștia pot migra către o zonă de stenoză intestinală, determinând ocluzii digestive înalte sau la nivelul valvei ileocecale.

Alte complicații sunt: peritonita localizată sau generalizată, abcesele pericolecistice, fistulele biliare, hemoragia peritoneală prin afectarea arterei cistice etc.

Diagnostic diferențial. Se face cu pancreatita acută, cancerul vezicular, ulcerul gastroduodenal perforat, colica renoureterală dreaptă, apendicita acută cu sediu subhepatic, infarctul miocardic.

Tratament. În cazul pacienților ce necesită spitalizare pentru colecistită acută, este preferabilă colecistectomia cât mai rapid efectuată, în comparație cu antibioterapia și intervenția chirurgicală amânată (la peste 7 zile de la internare). Intervenția chirurgicală precoce este mai ușor de efectuat din punct de vedere tehnic, dată fiind creșterea în intensitate a procesului inflamator local după 72 de ore de la debutul simptomelor. După acest interval disecția chirurgicală este mai puțin precisă, cu creșterea severității complicațiilor chirurgicale și cu creșterea ratei de conversie la laparotomie. [5-8]. Colecistectomia efectuată cât mai precoce pe parcursul internării este asociată cu scăderea morbidității și mortalității perioperatorii, cu scăderea duratei de spitalizare și a costurilor. [9-14]. Un review sistematic al literaturii, publicat de Gurusamy și colab. în Cochrane Database, în 2013, concluzionează că la pacienții operabili, cu colecistită acută, colecistectomia laparoscopică trebuie efectuată în primele 24 de ore de la internare. [9]

Colecistectomia laparoscopică este considerată abordul standard pentru tratamentul colecistitei acute, avantajele sale fiind bine cunoscute. [15]

BIBLIOGRAFIE

1. Friedman G.D., Natural history of asymptomatic and symptomatic gallstones. Am J Surg 1993;165(4):399-404.
2. Beuran M., Curs de chirurgie pentru studenți – anii IV și V. Edit. Ilex, București, 2013.
3. Reiss R., Nudelman I., Gutman C., Deutsch A.A., Changing trends in surgery for acute cholecystitis. World J Surg 1990;14(5):567-70; discussion 70-1.
4. Fagan S.P., Awad S.S., Rahwan K., Hira K., Aoki N., Itani K.M., et al, Prognostic factors for the development of gangrenous cholecystitis. Am J Surg 2003;186(5):481-5.
5. Brodsky A., Matter I., Sabo E., Cohen A., Abrahamson J., Eldar S., Laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: Can the need for conversion and the probability of complications be predicted? Surg Endosc 2000;14(8):755-60.
6. Flowers J.L, Bailey R.W., Scovill W.A., Zucker K.A., The Baltimore experience with laparoscopic management of acute cholecystitis. Am J Surg 1991;161(3):388-92.
7. Cooperman A.M., Laparoscopic cholecystectomy for severe acute, embedded, and gangrenous cholecystitis. J Laparoendosc Surg 1990;1(1):37-40.
8. Johansson M., Thune A., Nelvin L., Stiernstam M., Westman B., Lundell L., Randomized clinical trial of open versus laparoscopic cholecystectomy in the treatment of acute cholecystitis. Br J Surg 2005;92(1):44-9.
9. Gurusamy K.S., Davidson C., Gluud C., Davidson B.R., Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for people with acute cholecystitis. Cochrane Database Syst Rev. 2013;6:CD005440. doi: 10.1002/14651858.CD005440.pub3.

10. Riall T.S., Zhang D., Townsend C.M., Jr., Kuo Y.F., Goodwin J.S., Failure to perform cholecystectomy for acute cholecystitis in elderly patients is associated with increased morbidity, mortality, and cost. J Am College Surgeons 2010;210(5):668-77,77-9. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2009.12.031.
11. Brooks K.R., Scarborough J.E., Vaslef S.N., Shapiro M.L., No need to wait: an analysis of the timing of cholecystectomy during admission for acute cholecystitis using the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program Database. J Trauma Acute Care Surg 2013;74(1):167-73; 73-4. doi: 10.1097/TA.0b013e3182788b71.
12. Banz V., Gsponer T., Candinas D., Guller U., Population-based analysis of 4113 patients with acute cholecystitis: defining the optimal time-point for laparoscopic cholecystectomy. Ann Surg 2011;254(6):964-70. doi: 10.1097/SLA.0b013e318228d31c.
13. Gutt C.N., Encke J., Koninger J., Harnoss J.C., Weigand K., Kipfmuller K., et al, Acute cholecystitis: early versus delayed cholecystectomy, a multicenter randomized trial (ACDC study, NCT00447304). Ann Surg 2013;258(3):385-93. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182a1599b.
14. Papi C., Catarci M., D'Ambrosio L., Gili L., Koch M., Grassi G.B., et al, Timing of cholecystectomy for acute calculous cholecystitis: a meta-analysis. Am J Gastroenterol 2004;99(1):147-55.
15. Beuran M., Păun S., Negoi I., Gănescu R., Runcanu A., Avram M., et al, Laparoscopic approach in gallbladder agenesis – an intraoperative surprise. Chirurgia (Bucur) [Internet] (cited 2019 Jul17);105(4):531-6. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20941977.
16. Khan M.H., Howard T.J., Fogel E.L., Sherman S., McHenry L., Watkins J.L. et al, Frequency of biliary complications after laparoscopic cholecystectomy detected by ERCP: experience at a large tertiary referral center. Gastrointest Endosc 2007;65(2):247-52. doi:10.1016/j.gie.2005.12.037.

INFECȚII ALE TRACTULUI URINAR ȘI PROSTATEI

INFECȚII ALE TRACTULUI URINAR

Cristiana David, Ileana Peride, Andrei Niculae, Ionel Alexandru Checheriță

Definiție. Infecția de tract urinar (ITU) este o inflamație – acută sau cronică – de cauză microbiană, manifestată la orice nivel al tractului urinar: uretră, vezică urinară, uretere, rinichi. Poate fi produsă de către bacterii, virusuri, fungi, mycobacterii.

Istoric. Prima atestare documentară a unei ITU este consemnată în papirusurile egiptene și datează din 1550 î.Hr. [1]. Deși este printre cele mai timpuriu atestate patologii, ITU continuă să fie o problemă de sănătate publică, prin prevalența în creștere a recurențelor sale și prin contribuția nefastă pe care tratamentul acestora o aduce fenomenului îngrijorător reprezentat de rezistența bacteriană la antibioterapie.

Epidemiologie. ITU reprezintă cea mai frecventă cauză de infecții bacteriene în rândul pacienților care se internează, a doua ca incidență în populația generală – după infecțiile respiratorii – și cea mai frecventă patologie infecțioasă la femei. [2-5]. Incidența globală a ITU este de peste 150 milioane de pacienți anual. [6]. Toate grupele de populație pot fi afectate, dar există subgrupe care prezintă vulnerabilitate crescută: copiii, vârstnicii, gravidele și pacienții imunodeprimați, în special diabeticii și bolnavii cronici cu internări frecvente. [7,8]. Prevalența ITU la femeile însărcinate este de 17-20%, iar 15-30% dintre pacienții transplantați renal dezvoltă o infecție a căilor urinare precoce post-intervenție. [9]. În populația generală, sexul feminin este predispus la ITU, fiind de noto-

rietate afirmația potrivit căreia „una din două femei va experimenta în viața sa cel puțin un episod de ITU". [10]. Prevalența variază pe genuri în funcție de vârstă. La copiii până la vârsta de 6 ani, 3-7% dintre fete și 1-2% dintre băieți suferă cel puțin un episod infecțios al căilor urinare. [11]. În adolescență și la adulți, ITU sunt de 4 ori mai frecvente la femei, cu apogeu al frecvenței în intervalul de vârstă 15-34 de ani. [12,13]. Vârstnicii înregistrează o prevalență mai mare a ITU *simptomatice* în rândul bărbaților, datorită apariției uropatiei obstructive prin creșterea în dimensiuni a prostatei. [14]. În contrast, dacă investigăm prezența ITU *asimptomatice* la pacienți peste 65 de ani, aceasta este înregistrată la 10% dintre bărbați și 20% dintre femei. [15]

Etiologie. Prezența și multiplicarea unui microorganism patogen la nivelul tractului urinar sunt esențiale pentru producerea ITU. Germenii care pot fi implicați sunt:

1. Germeni *Gram negativi:*

– *Escherichia coli uropatogenă* (UPEC) este responsabilă pentru 75-95% dintre ITU necomplicate și 25-50% dintre cele complicate; este lipsită de sistem secretor tip III și crește optim în culturi la 37 grade Celsius [16-18]; are numeroși factori de virulență: antigenul K, producția de hemolizină, aerobactină și enterobactină, capacitatea de a adera la uroteliu prin adezine fimbriale (pili de tip 1, P și S) și nonfimbriale, care se leagă de receptori ai celulelor epiteliului urinar; cu ajutorul pililor formează biofilm aderent la uroteliu sau/și cateterele urologice (mecanism denumit „chaperone-usher pathway – CUP"). [6,17,19]

– *Klebsiella pneumoniae* produce frecvent ITU la bolnavii spitalizați, concurând cu incidența UPEC în unele statistici de etiologie efectuate la această categorie de pacienți; posedă pili de tip 1 și 3, are capacitatea de a secreta aerobactină, enterobactină, rar urează. [6,20]

– *Proteus mirabilis* determină majoritatea ITU la pacienții purtători de sondă urinară, pe care le complică frecvent cu litiază coraliformă, datorită secreției importante de urează, care hidrolizează ureea în dioxid de carbon și amoniac, alcalinizând urina; exprimă numeroase sisteme de adeziune (inclusiv pili P de tip manozo-rezistenți) și antigene capsulare. [6,21]

– *Pseudomonas aeruginosa, Serratia, Citrobacter, Enterobacter* sunt decelați ca factori etiologici după manevre urologice la pacienții tarați și se caracterizează prin rezistență la antibioticele uzuale; P. aeruginosa formează biofilme pe uroteliul degradat și pe cateterele urologice, este un secretor de urează, dar nu produce nitriți urinari. [6]

– *Neisseria gonorrhoeae* poate produce uretrite și prostatite specifice la bărbați.

2. Germeni *Gram pozitivi:*

– *Enterococcus faecalis,* nefiind un uropatogen, produce frecvent ITU la pacienții vârstnici cu hipertrofia prostatei și instrumentări urologice

frecvente; prezintă pili și adezine, cu care formează biofilm la nivelul cateterelor urinare acoperite în prealabil cu fibrinogen. [22]

– *Staphylococcus saprophyticus* produce 5-15% dintre ITU la femeile tinere, este un germen agresiv, cu posibilitatea de a secreta uree și potențial crescut pentru a determina ITU înaltă. [6,23]

– *Staphylococcus aureus* determină ITU descendente în septicemiile cu acest germen, prin diseminare hematogenă și însămânțarea parenchimului renal.

– *Staphylococcus epidermidis* provenit din flora normală cutanată poate contamina tractul urinar (TU) al copiilor și vârstnicilor instrumentați urologic; *difteroizii (Corynebacterium)*, ca și *stafilococul*, colonizează în mod normal zona perineală și devin patogeni la imunodeprimați. [24]

3. Germeni *intracelulari:*

– *Chlamydia trachomatis, Mycoplasma, Ureaplasma urealyticum* se transmit pe cale sexuală și nu pot coloniza vezica urinară, dar determină uretrite.

4. Germeni *cu însămânțare pe medii speciale:*

– *Mycobacterium tuberculosis* determină tuberculoza urogenitală prin infecție hematogenă, ITU specifică fiind al doilea sediu predilect al bacilului Koch după cel pulmonar, cu perioadă de latență de ani de la infecția primară; sunt predispuși bărbații cu depresie imunitară. [25]

5. Germeni *anaerobi:*

– *Clostridium, Fusobacterium, Bacteroides* determină ITU la bolnavi cu patologie obstructivă cronică; *Gardnerella vaginalis* poate fi cauza în unele uretrite.

6. *Fungi:*

– *Candida albicans*, rar altele *(Criptococcus, Aspergillus)* pot produce infecție hematogenă după antibioterapie cu spectru larg sau corticoterapie, precum și la pacienții tratați cu imunosupresoare. [26]

7. *Virusuri:*

– *Adenovirusurile tip 11* și *21, cytomegalovirusurile* determină cistite hemoragice, mai frecvente la paciente cu grade de depresie imunitară; diagnosticul etiologic este unul de excludere (lipsa germenilor în urocultură la pacientă cu simptome specifice pentru ITU care asociază hematurie). [20,27]

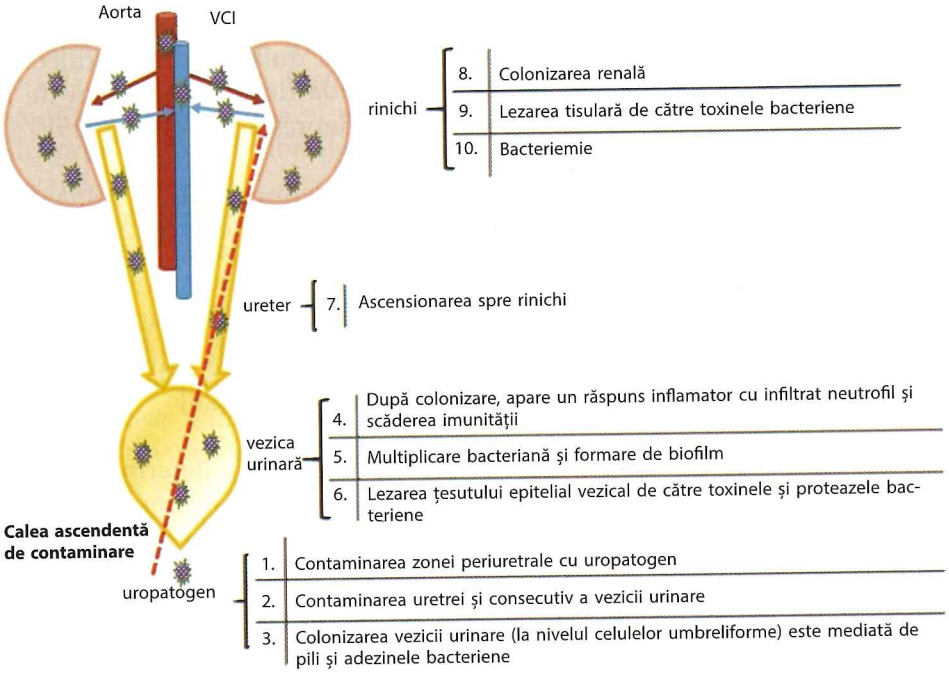
Factori de risc și patogeni în ITU. Producerea inflamației de tract urinar de cauză infecțioasă implică prezența unui microorganism patogen (factorul bacteriologic) și susceptibilitatea organismului gazdei la acțiunea acestuia (factorul gazdă).

Tractul urinar normal este steril, cu excepția uretrei distale – populată cu germeni anaerobi, Stafilococcus epidermidis, lactobacili; dintr-un mediu exterior contaminat (ex., mediul intraspitalicesc), se pot prelua și

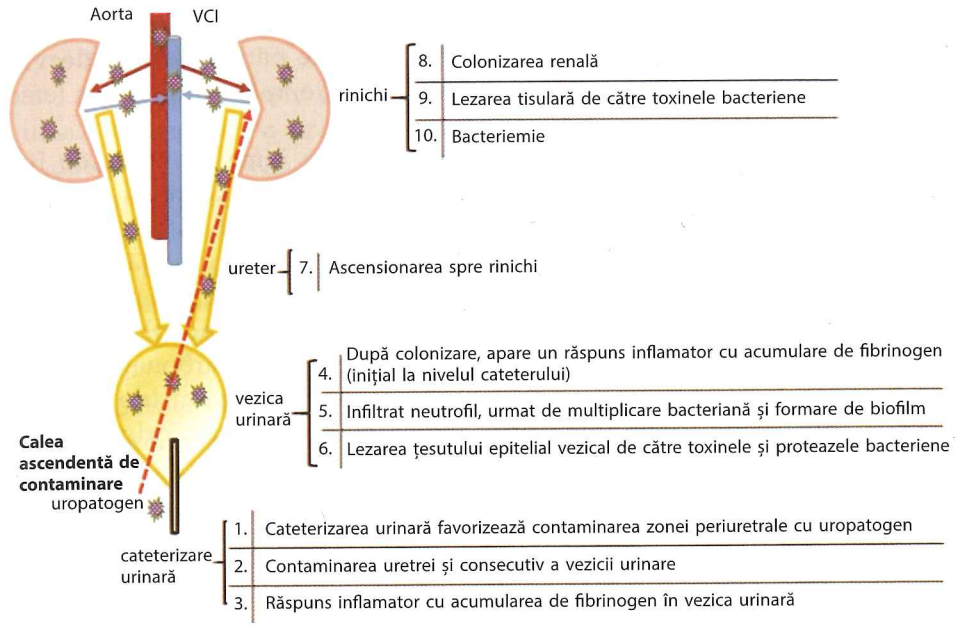
alte tipuri de agenți patogeni. Contaminarea microbiană a uroteliului se realizează pe cale ascendentă – de la nivelul tegumentelor, tractului intestinal sau genital – sau pe cale descendentă, prin bacteriemie (rar). [5,20]

Odată pătruns în tractul urinar, germenul poate fi spălat și eliminat de fluxul urinar sau poate adera la uroteliu, depășind barierele fizice ale acestuia. Sunt activați receptorii Toll-like (TLR) din mucoasă, care stimulează eliberarea de mediatori ai inflamației: citokine, interleukine, chemokine, peptide antimicrobiene cu efect de apărare, dar și cu posibilitatea de lezare a uroteliului și alterare tisulară. [28,29]

Germenii uropatogeni pot determina ITU la orice pacient; germenii nonuropatogeni produc ITU numai la bolnavi cu anomalii de tract urinar sau cu apărare deficitară. Producerea ITU depinde de elementul care primează în interacțiunea dintre: virulența germenilor, factorii predispozanți specifici gazdei, pe de o parte, și mecanismele de apărare ale mucoasei tractului urinar, pe de altă parte. [5,6,12,20,30]. [Fig. 1]



a.



b.

Fig. 1. Patogeneza ITU pe cale ascendentă *a.* ITU joasă și înaltă; *b.* ITU complicată, la pacienți cateterizați urinar. VCI, vena cavă inferioară. (Modificată după: Flores-Mireles A.L., et al, Nat Rev Microbiol 2015;13(5):269-284.)

Factori patogeni specifici germenilor

Bacteriile exprimă factori care le accentuează virulența și le facilitează aderența, înglobarea, multiplicarea și persistența la nivelul uroteliului:

1. *Fimbriile* și *pilii* determină capacitatea de *aderare* la suprafața uroteliului. Bacteriile care nu au aceste caracteristici nu vor produce infecții pe un tract urinar normal, deoarece sunt încărcate negativ similar cu membrana celulară și sunt respinse de aceasta, fiind spălate de fluxul urinar. Prin posesia de pili CUP, germenii Gram negativi (în special *UPEC, Proteus, Klebsiella*) pot forma biofilme aderente la uroteliu și rezistente la acțiunea bactericidă a serului. [6]. Cei mai cunoscuți pili CUP sunt fimbriile ***tip 1*** (aderente la fragmente de manoză de pe uroteliu – uroplakine și alfa-1,beta-3-integrine) și cele ***tip P*** (tip pielonefritic, aderente la glicosfingolipidele uroteliului și eficiente în inhibarea transportului de IgA către suprafața uroteliului). [12,31]. Pe acest mecanism se bazează efectul protector al D-manozei în profilaxia infecțiilor urinare recurente. Proteina Tamm-Horsfall (uromucoidul, uromodulina) a dovedit a avea și ea rol protector împotriva *E. coli* cu fimbrii ***tip 1*** (conține structuri manozice care captează E. coli și o elimină urinar). [32,33]. Efectele pililor ***tip P*** pot fi blocate prin administrarea de proantocianidine. [34,35]

2. Expresia *antigenelor somatice O* și *flagelare K* ale *E. coli* favorizează invazia intraparenchimatoasă și rezistența la fagocitoză. [17,19]. *Flagelul*

este componenta locomotorie a bacteriei și eliberează *hemolizină*, o enzimă care creează pori în membrana celulară și permite pătrunderea și dezvoltarea intracelulară a bacteriei, evitând sistemul de apărare imunitar (efect toxic). [12,17,19]

3. *Aerobactina*, factor siderofor care ajută la înmagazinarea de fier, este responsabilă pentru creșterea expresiei genelor virulenței și formarea de superoxizi care degradează peretele celular (*E. coli* și *Klebsiella*). [12]

4. *Secreția de urează* este specifică pentru *Proteus*, posibilă și pentru *Klebsiella, Pseudomonas, Staphylococcus saprophyticus*. [6,36]. Această enzimă convertește ureea în amoniu și dioxid de carbon, crescând pH-ul urinar. Alcalinizarea urinei favorizează precipitarea de fosfați, carbonați și săruri de magneziu, cu formarea de calculi amoniaco-magnezieni (de struvită) sau/și construcția de biofilme prin adăugarea de polizaharide la aceste minerale. Germenii își găsesc puncte de aderență la nivelul calculilor și al biofilmului, obstrucția și staza inhibă factorii de apărare ai gazdei, iar ITU se amplifică. [12,17]. [Tabelul I]

TABELUL I Factori patogeni specifici germenilor

Uropatogen	Aderență	Toxină	Factori imuni	Factori siderofori	Alți factori
Germeni Gram negativi					
E. coli uropatogenă	pili tip 1, P, S	α-hemolizină	α-hemolizină	Aerobactin	Ag 43
			ag. capsular	Enterobactin	
	adezine	factor citotoxic necrotizant 1	factor citotoxic necrotizant 1	Salmochelin	flageli
			Yersiniabactin	Yersiniabactin	
Klebsiella pneumoniae	pili tip 1, 3	-	capsulă	Aerobactin	-
				Enterobactin	
Proteus mirabilis	pili	hemolizine	capsulă	Proteobactin	-
	adezine	aglutinină toxică specifică	ZapA	asemenea Yersiniabactin	
	fimbrii				
Pseudomonas aeruginosa	ADN extracelular	-	capsulă	Piochelin (*pyochelin*)	-
	exopolizaharide		elastază; exoenzimă S; fosfolipază	Pioverdin (*pyoverdin*)	
			ramnolipide		
Germeni Gram pozitivi					
Enterococcus faecalis	pili	-	Ag enterococ polizaharid	-	sigma factor V
	adezine				sortaza-A; metionin sulfoxid reductaza A și B
Staphylococcus saprophyticus	adezine	autolizină (Aas)	-		urează

* Modificat după: Flores-Mireles A.L. et al, Nat Rev Microbiol 2015; 13(5):269-284.

Factori de risc specifici gazdei [Fig. 2]:

1. Genetici:

– cele aproximativ 1 000 de gene a căror expresie este implicată în răspunsul la agresiunea uropatogenilor influențează amploarea inflamației, iar dereglări ale acestora pot stimula hiperreacții inflamatorii cu alterări tisulare și creșterea aderării bacteriene (ex., polimorfismul care determină creșterea expresiei interleukinei 8 – IL-8) [29,37];

– antigenul grupului de sânge și statusul secretor/nonsecretor (grupele sanguine B și AB par a predispune la infecții cu enterobacteriacee, statusul nonsecretor stimulează aderența E. coli la uroteliu). [38-41]

2. Biologici [5,20,30,42,43]:

– anomaliile anatomice congenitale sau dobândite ale tractului urinar;

– litiaza și obstrucția urinară prin orice mecanism;

– sarcina – obstrucție prin uterul gravid, deficit de apărare, estrogeni în exces, scurtarea uretrei;

– reziduul urinar/incontinența urinară;

– inflamațiile de vecinătate – prostatită cronică, anexite;

– vaginita atrofică – secreție scăzută de estrogeni/pH modificat al zonei;

– ITU în antecedente – risc de 3 ori mai mare de persistență a E. coli vaginal, urotelial, intestinal;

– instrumentarea urinară – sondaje/stenturi/cateterizări;

– imunosupresia sistemică (HIV, transplant renal etc.), diabet zaharat.

3. Comportamentali [20,42]:

– activitatea sexuală excesivă, homosexualitatea;

– folosirea diafragmei/spermicidelor;

– antibioterapia în antecedente – alterarea florei protectoare vaginale, perineale;

– micțiunile rare, diureza redusă;

– constipația;

– statusul igienic deficitar.

Sexul feminin prezintă risc crescut de ITU, datorită colonizării vaginale cu bacterii fecale, risc amplificat de actul sexual, folosirea de spermicide sau diafragmă care alterează pH-ul fiziologic vaginal. [30]. La bărbați, mediul periuretral este mai uscat, uretra este mai lungă, iar fluidul prostatic conține substanțe antibacteriene.

Bacteriile se multiplică mai ușor în *vezica urinară incomplet golită* (vezică neurogenă sau prostatism). Volumul postmicțional restant peste 8 ml reprezintă factor de risc al ITU. Alte condiții favorizante sunt nefrolitiaza și anomaliile anatomice ale tractului urinar. Igiena deficitară la vârstnicii cu status mental alterat determină creșterea riscului ITU. [45-47]

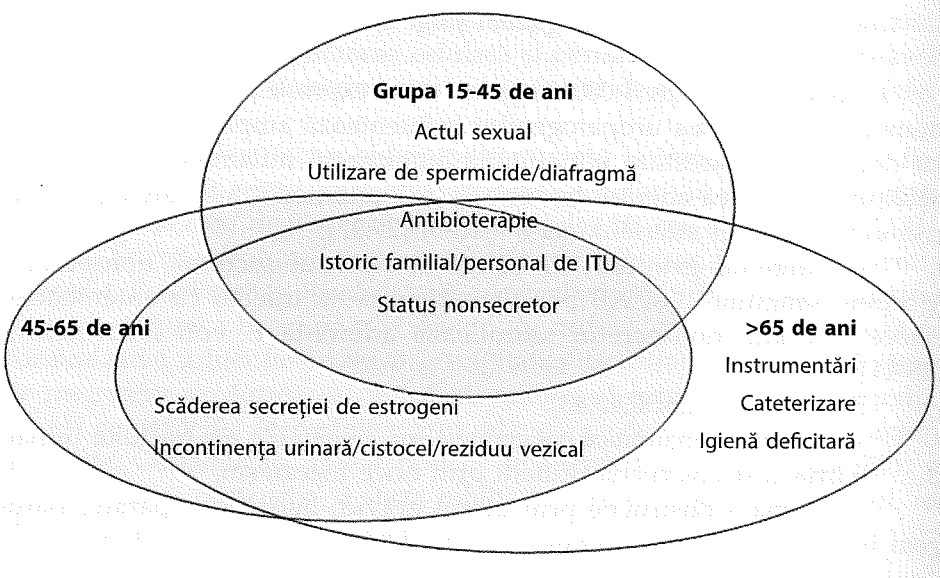


Fig. 2. Factori predispozanți ai ITU la femei. [44]. (Modificată după: Baek-Nam K., Infect Chemother 2012;44(5):343-356.)

Proprietățile de apărare ale uroteliului sunt sprijinite de un flux urinar suficient (2 ml urină/min), menținerea pH-ului urinar și a celui vaginal la valori normale (acide), flora saprofită sănătoasă a intestinului și zonei perineale, proteina Tamm-Horsfall, integritatea celulelor uroteliale și secreția locală optimă de factori umorali de apărare. [5,20,48]

În ceea ce privește predispoziția la recurențe ale ITU, teoriile noi susțin că un răspuns inflamator exagerat, cu implicarea limfocitelor și cu producerea unor leziuni importante ale mucoasei tractului urinar ar fi factorul principal care favorizează aderența și colonizarea bacteriană persistentă producătoare de ITU recurente. [49]

DE REȚINUT

1. ITU sunt produse de dezechilibrul dintre capacitatea de apărare a organismului și factorii favorizanți ai ITU (factori microbiologici și factori ai gazdei).
2. Unii germeni pot determina ITU pe orice tip de tract urinar (UPEC), alți germeni necesită modificări funcționale sau structurale uroteliale pentru a coloniza la acest nivel (Proteus, Pseudomonas, enterococul).
3. Factorii de risc ai ITU proprii gazdei sunt specifici pe grupe de vârstă; evidențierea și ameliorarea lor reprezintă cheia tratamentului profilactic al ITU.

Clinica în ITU. ***Semne și simptome.*** Tabloul clinic în ITU poate varia în funcție de sediul inflamației produse de germeni, durata sa, capacitatea de apărare a gazdei, virulența germenilor, promptitudinea și eficiența terapiei; descrierile pot merge de la completa lipsă a simptomelor până la șocul septic.

Polakiuria – micțiuni frecvente în cantitate redusă – este cel mai frecvent simptom, fiind datorat contracției spontane a vezicii urinare prin iritarea trigonului vezical. Poate fi unica manifestare în cistite; de obicei asociază *micțiuni imperioase.* [50]

Disuria rezultă prin inflamarea uretrei – micțiune dificilă, însoțită de durere sau senzație de arsură. Poate fi unica manifestare în uretrite, se asociază cu polakiuria în cistite. [51]

Emisia de *urine tulburi*, urât mirositoare este manifestarea clinică prin care se exprimă piuria.

Durerea hipogastrică/suprapubiană se datorează inflamației uroteliului vezical în cistite.

Lombalgia apare datorită contracției și iritării capsulei renale și iradiază la nivelul unghiului costovertebral. Poate fi spontană sau/și provocată de manevra Giordano (durere exacerbată la lovirea ușoară a lombei cu marginea cubitală a mâinii, exprimă inflamația parenchimului renal). [30]

Fenomenele sistemice – febră, frisoane – apar în ITU înalte (pielonefrite), lipsesc în cistite.

Simptomatologie atipică: greață și vărsături, mialgii și artralgii, fatigabilitate. Durerile musculare și articulare sugerează existența bacteriilor în circulația sistemică. Greața și vărsăturile se datorează hiperexcitării fibrelor nervoase care inervează capsula renală și stomacul: extensia capsulei renale excită fibrele vagale, determinând distensia stomacală. [5,20].

Hematuria – microscopică, mai rar macroscopică – poate însoți infecțiile urinare ca fenomen atipic (frecvent în cistite de etiologie virală sau fungică și inconstant în UPEC, la gazde imunocompromise sau cu vezică patologică); impune diagnostic diferențial cu litiaza renală, neoplaziile tractului urinar, cistitele chimice, radice. [52,53]. Vârstnicii cu ITU înalte severe pot asocia fenomene neurologice (letargie, confuzie, obnubilare). [54]

Forme clinice de ITU:

Bacteriuria asimptomatică: lipsa oricărei simptomatologii în prezența a ***două*** uroculturi pozitive cu peste 10^5 bacterii/ml la femei și a unei singure probe pozitive la bărbați. Nu influențează riscul apariției unei ITU simptomatice și a complicațiilor decât la anumite grupe de pacienți, de aceea se recomandă screening și tratament la: gravide, bol-

navi cu istoric de ITU care urmează a fi instrumentați urologic la nivelul tractului urinar superior (montare/schimbare nefrostomă, stent) și cei la care bacteriuria persistă 48 de ore după extragerea sau schimbarea unui cateter urinar. [50,55-57]

Cistita (ITU joasă): cea mai frecventă formă clinică, reprezintă ITU localizată la nivelul vezicii urinare. Este caracterizată prin uroculturi pozitive și simptomatologie specifică: polakidisurie, dureri hipogastrice, tenesme vezicale, emisie de urine tulburi sau hematurice; nu asociază febră (apariția acesteia indică o afecțiune concomitentă – ex., viroză respiratorie). [58]

Cistita acută nu necesită examinare anatomopatologică. Probele prelevate din alte considerente au arătat semne de inflamație acută la nivelul mucoasei vezicale.

Sunt puține studii care dovedesc evoluția naturală a unei ITU joase tratate simptomatic sau neglijate, deoarece majoritatea pacienților care sunt diagnosticați primesc tratament antibiotic. O meta-analiză recentă arată că 20-30% dintre cistite se vindecă spontan, rata recurențelor și complicațiilor fiind mică. Pericolul evoluției către ITU înalte și sepsis sau cronicizare crește la pacienții cu istoric de ITU recurente (traducând posibila existență a unor factori favorizanți locali) sau/și imunodepresie sistemică. [59]

Pielonefrita: reprezintă infecția urinară extinsă la nivelul parenchimului renal. Semnul clinic evocator este febra supraadăugată simptomatologiei de cistită, însoțită sau nu de durere lombară spontană, mai frecvent unilaterală (germenii se cantonează predominant la nivelul unuia dintre rinichi). Se însoțește de modificarea probelor paraclinice de inflamație: VSH (viteza de sedimentare a hematiilor) și fibrinogen crescute, proteina C reactivă (PCR) și N-acetil-beta-glucozaminidaza (NAG) cu valori mari. În lipsa terapiei există riscul de extindere sistemică a infecției, cu posibila dezvoltare a șocului septic. Mecanism de apariție: ascendent (90% din cazuri) – migrarea germenilor dinspre vezică spre parenchimul renal (reflux vezicoureteral); descendent (10% din ITU) – diseminare sanguină de la infecții cu localizare în afara tractului urinar (specific infecției cu Staphylococcus aureus). [30,58]

Complicațiile pielonefritei: ***pielonefrita xantogranulomatoasă, pielonefrita emfizematoasă, abcesul renal, abcesul perinefretic, septicemia*** – suspectate la pacienți cu persistența febrei mai mult de 72 h de la inițierea antibioterapiei sensibile la germenul decelat – necesită investigații imagistice care să ateste factorul favorizant (ex., malformație, litiază) și magnitudinea complicației: ultrasonografie abdominală, tomografie computerizată, rezonanță magnetică nucleară. [20]

Uretrita: se poate manifesta prin disurie, incontinență urinară sau poate fi paucisimptomatică, fiind exprimată doar prin secreție uretrală

purulentă. [20,51]. Semnele de infecție sistemică sunt absente. Diagnostic diferențial cu cistita: are uroculturi negative pe medii uzuale. Anamneza va include întrebări referitoare la activitatea sexuală (parteneri noi), instrumentări recente sau patologii uretrale cunoscute. Spectrul patogenic: Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae. Se asociază cu *vaginita*, care produce disurie intensă la contactul urinei cu țesutul vaginal inflamat. De cele mai multe ori, pacientele nu descriu disconfort vaginal; anamneza trebuie orientată către antecedentele ginecologice și completată cu examenul clinic ginecologic și prelevarea secreției vaginale pentru bacteriologie. [58]

Evoluție. Prognostic. Bacteriuria asimptomatică nu evoluează către ITU manifeste și nu influențează starea de sănătate, cu excepția notabilă în cazul pacientelor gravide. [15,57,60-62]. ITU joase sunt simptomatice și extrem de deranjante, de aceea sunt puține studiile care au analizat evoluția cistitelor netratate cu antibiotic: se autolimitează în 20-30% din cazuri; deși sunt necesare evaluări pe cohorte mai mari de pacienți, numai 0-2% dintre cazurile tratate placebo permit ascensiunea ITU către parenchimul renal. [59,63,64]. După tratament de 3 zile, 94-97% dintre paciente au uroculturi sterile. [60]. Pe de altă parte însă, riscul recurențelor după ITU este peste 20%. [65,66]

ITU înalte neglijate sau incorect tratate pot evolua cu complicații redutabile: abces renal, abces perinefretic, pielonefrită xantogranulomatoasă, pielonefrită emfizematoasă, urosepsis.

Clasificare:

După gravitate:

– *ITU necomplicate:* la femei în premenopauză (de la pubertate la menopauză), anterior sănătoase, fără anomalii de structură sau de funcție a tractului urinar și fără antecedente de instrumentare urologică sau ITU repetate. Sunt mai frecvente la femei de vârstă sexuală activă. Germenul incriminat este E. coli în peste 90% din cazuri, rar Staphylococcus saprophyticus, Enterobacter sau Klebsiella. [16,67,68]

– *ITU complicate:* ITU la copii, bărbați [57,60], gravide, pacienți cu malformații de tract urinar, litiază renală, instrumentare urologică în antecedente recente (2 săptămâni), instituționalizați sau cu imunitate afectată (ex., diabet zaharat, boli cronice consumptive, imunosupresie medicamentoasă), bolnavi recent externați (sub 2 săptămâni), tratamente antibiotice recente (ultimele 3 luni); majoritatea autorilor clasifică drept ITU complicate toate ITU recurente, în timp ce unii specialiști consideră cistitele recurente ale femeilor tinere ca fiind necomplicate. [20]. În ITU complicate predomină sexul masculin (patologie urologică și instrumentări

frecvente), E. coli ca etiologie (dar numai 35-60%), urmată de Klebsiella, Proteus, Staphylococcus aureus și Pseudomonas. [16,69-71].

După localizare:

– *Infecții urinare joase:* uretrite, cistite, bacteriurie asimptomatică.

– *Infecții urinare înalte:* pielonefrite.

Alte tipuri de ITU specificate:

– *ITU recurentă* – 3 episoade ITU/an (inclusiv cel inițial) sau 2 episoade ITU/6 luni; aceasta poate fi *reinfecție* (atunci când există interval liber de ITU obiectivat prin urocultură sterilă între episoade) cu același germen sau cu alt microb sau *persistență* (decelarea aceluiași germen în decurs de până la 2 săptămâni de la diagnosticarea ITU, sub tratament adecvat). [46]

DE REȚINUT

1. ITU joase evoluează cu fenomene urinare ± hipogastralgii.
2. Febra indică extinderea ITU la nivel tisular renal (pielonefrită).
3. În fiecare tip de ITU predomină anumiți germeni cauzatori; decelarea *S. auriu* în urocultură impune investigarea unui eventual focar extrarenal (posibil mecanism descendent al infecției).

Diagnosticul în ITU. Elemente de diagnostic: anamneza, examenul clinic, testele bioumorale.

1. Simptomatologia relatată de anamneză este cel mai important element de diagnostic, mai ales în ITU necomplicate. Aceasta poate include fenomene urinare, urine mirositoare și hipogastralgii (în ITU joase); poate asocia lombalgii, febră, frison, manifestări sistemice în ITU înalte; rar poate fi absentă (ex., pacienți tarați care nu fac febră). Dintre manifestările enumerate, fenomenele urinare cu cea mai înaltă specificitate pentru ITU sunt: disuria și polakiuria. Se pot asocia piuria și, nespecific, emisia de urine hipercrome/roșii care sugerează hematuria. [72]

2. Examenul clinic are valoare în diagnosticul diferențial: prostatită/cistită (tușeul rectal dureros în prostatită) sau cistită/uretrită (hipogastralgie accentuată la palpare în cistită). Manevra Giordano pozitivă sugerează ITU înaltă, dar pentru diagnosticul acesteia trebuie să fie completată de coexistența febrei și de teste bioumorale; sensibilitatea lombară în lipsa acestui tablou clinic este întâlnită în cistitele extinse la tractul urinar superior – pielon – care nu au inflamat încă parenchimul renal, considerate tot ITU joase și numite pielocistite. [25,30]. Examenul organelor genitale este necesar la ambele sexe pentru a nu neglija prezența de leziuni/eritem/secreții/sarcină, elemente importante în etiologie sau/și conduită terapeutică.

3. Testele bioumorale:

Examenul citobacteriologic urinar (ECBU):

– *citologia urinară* – sedimentul urinar – cuantifică eliminarea de leucocite, ***hematii pe mm³;*** leucocituria (piuria la anglosaxoni) este semnul cel mai important pentru ITU, pe care unii autori îl consideră obligatoriu. [20,73]. Un număr de peste 10 leucocite/mm³ semnifică piurie [20,60,73];

– *bacteriologia urinară* (urocultura) indică numărul și tipul de ***germeni pe ml.*** Nu este obligatorie pentru diagnostic în toate situațiile (ex., femei tinere simptomatice fără complicații) și nici nu există o valoare minimă general valabilă pentru numărul de germeni. [5,20,74]. Identificarea germenilor patogeni în urină impune efectuarea ***antibiogramei.***

ECBU se efectuează corect pe o probă prelevată după toaleta zonei perineale, din mijlocul jetului urinar, din prima urină de dimineață sau după cel puțin 4 ore de la ultima micțiune, lucrată la cel mult 2 ore de la prelevare sau păstrată la 4 grade C timp de maxim 48 de ore de la prelevare. [12,73]. Interpretarea sa depinde major de contextul clinic (vârsta, comorbiditățile, simptomatologia pacientului): atât leucocituria, cât și bacteriuria pot avea semnificații diferite în diverse contexte clinice. Clasicii „cilindri leucocitari", considerați patognomonici pentru ITU înaltă (pielonefrită acută), sunt greu de decelat acum, când investigarea probei de urină este efectuată automat, nu manual; diagnosticul poate fi pus și în lipsa lor, dacă nu avem posibilitatea de a cere examenul sedimentului urinar care îi obiectivează.

Bacteriuria semnificativă (considerată suficientă pentru diagnostic) înseamnă:

– $>10^5$ UFC/ml la orice pacient;

– $>10^4$ UFC/ml la femei cu simptome de ITU înaltă, bărbați, copii sau identificarea Staphylococcus saprophyticus sau E. coli ca germen la orice pacient;

– $>10^3$ UFC/ml la femei cu simptome de cistită necomplicată. [13,18,50,57,75]

Citologia pozitivă fără bacteriurie (leucocituria sterilă) semnifică una din următoarele situații:

– ITU specifică (tuberculoză urogenitală, Chlamydia sau Mycoplasma) sau candidozică;

– ITU în curs de tratament – antibioterapie în desfășurare – ITU decapitată;

– abces perinefretic;

– absența ITU: contaminare din sfera genitală, inflamații de tract urinar (nefropatii interstițiale noninfecțioase, tumori, litiază, iradiere pelvină, cistită chimică, rejet de transplant renal).

Hematuria este justificată în ITU; persistența sa după eradicarea infecției impune investigații suplimentare pentru decelarea unei alte cauze.

Testul bandeletelor reactive: este o metodă ambulatorie de analiză urinară extrem de valoroasă care dovedește, cu o sensibilitate de 90% [5,20,57]:

– prezența esterazei leucocitare – semnifică piuria [75];

– prezența nitriților semnifică bacteriurie cu germeni care transformă nitrații (majoritatea enterobacteriaceelor); negativă la infecții cu coci și Pseudomonas. [76,77]

Alte investigații: sunt necesare în cazul ITU înalte la femei, al ITU complicate, al celor cu simptomatologie atipică și al celor rezistente la terapia antibiotică adecvată [57,60]:

– probe sanguine – hemoleucogramă, teste de inflamație sistemică (VSH, fibrinogen, PCR, procalcitonină, NAG cu valori crescute); modificările acestora susțin diagnosticul de ITU înaltă și ilustrează evoluția ei sub tratament;

– investigații imagistice: vor fi efectuate examene imagistice noninvazive (ecografie, tomografie computerizată sau rezonanță magnetică nucleară), consult urologic urmat de investigații invazive, cu recomandarea specialistului, în ordine gradată, dacă există suspiciuni de complicații cu impact la nivelul tractului urinar; unele ghiduri impun efectuarea tomografiei computerizate native, urografiei intravenoase sau/și scintigramei renale în ITU înalte la care febra nu cedează după 72 de ore de antibioterapie [57];

– în cazul suspiciunii de Chlamydia trachomatis, se realizează testarea cu metode specifice a urinei (uroculturi pe medii specifice) și a scurgerilor uretrale. Se folosește un bețișor fin, al cărui capăt este impregnat în alginat de calciu, care se introduce câțiva mm în uretră. Mostra obținută este imediat însămânțată pe mediu de cultură specific (mediu Thayer-Martin), la temperatura camerei. [30]

Diagnostic pozitiv. Primul demers în fața suspiciunii de ITU este analizarea contextului clinic (genul, vârsta, simptomatologia, comorbiditățile pacientului), diferențiindu-se astfel categorii de pacienți la care aplicăm formule diferite de diagnostic pozitiv și măsuri terapeutice în consecință. [12,20,57,60]. [Fig. 3]

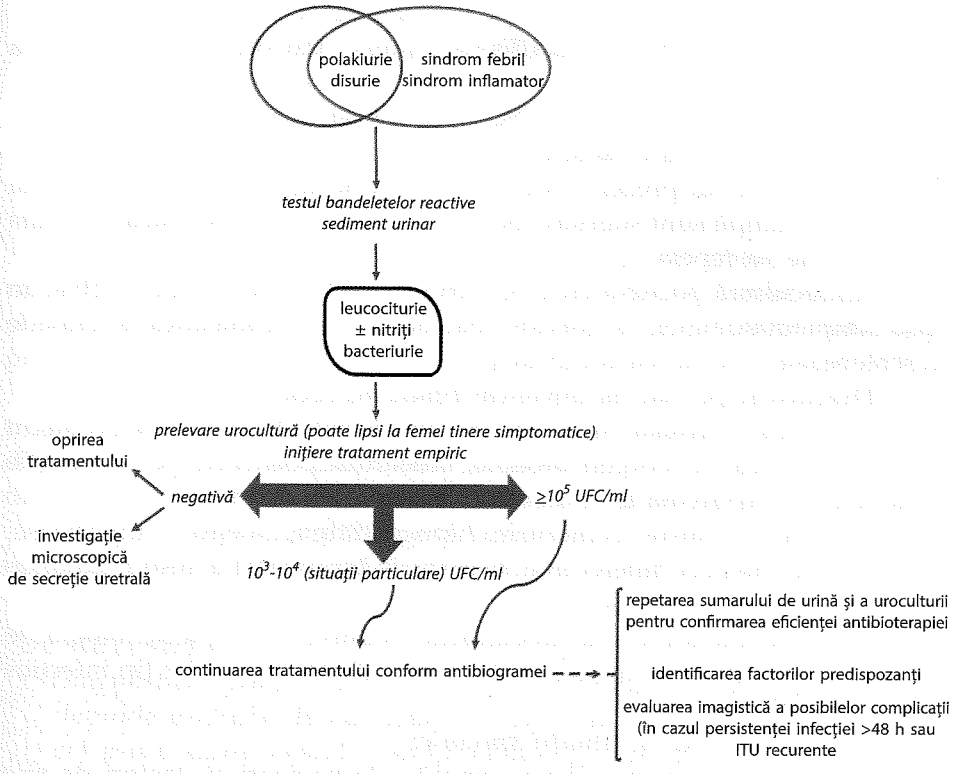


Fig. 3. Algoritm de diagnostic și conduită terapeutică în ITU. (Modificată după: Franz M., et al, Nephrol Dial Transplant 1999;14(11):2746-2753.)

ITU necomplicate joase la femei:

a) ≥3 simptome specifice pentru ITU – ghidurile moderne acceptă diagnostic eminamente clinic și inițierea terapiei empirice fără alte investigații, dacă nu există suspiciuni legate de patologie ginecologică, ITU înaltă sau complicații locale sau sistemice [57,60];

b) testul bandeletelor reactive pozitiv (nitriți ± esterază leucocitară) + simptomatologie specifică (≤2 semne/simptome specifice) – sensibilitate 90-95% [57,76,77];

c) urocultura pozitivă cu UFC $>10^3$/ml + simptomatologie atipică sau + testul cu bandelete negativ la pacientă cu ≤2 semne/simptome tipice (aceste situații clinice impun urocultura) – sensibilitate 80% la o probă, 95% dacă există două probe pozitive. [50,60,62]

ITU necomplicate înalte la femei: simptomatologie (febră + lombalgii + semne de infecție sistemică ± fenomene urinare) + urocultură pozitivă cu UFC $>10^4$/ml (orice suspiciune clinică de ITU înaltă impune urocultură). [50,62]

ITU complicate:

a) urocultura pozitivă cu UFC $>10^5$/ml + leucociturie $>10/mm^3$ la orice pacient [57,78];

b) urocultura pozitivă cu UFC $>10^3$/ml dacă:

- pacientul este de sex masculin ***sau***
- germenul prezent este E. coli sau S. saprophyticus. Germenii multipli sunt sugestivi pentru contaminarea uroculturii – aceasta se va repeta.

c) urocultură pozitivă cu UFC $>10^5$/ml la 2 probe succesive, chiar în lipsa simptomatologiei, la gravide (bacteriuria asimptomatică la gravide se screenează și se tratează). [57,60]

Diagnostic pozitiv în diferitele tipuri de ITU:

– *uretrite* – disurie și polakiurie în absența bacteriuriei pe medii uzuale, asocierea cu scurgeri uretrale, uroculturi pozitivate pe medii speciale pentru Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae;

– *cistite* – disurie, polakiurie, hipogastralgii, micțiuni imperioase, urine tulburi (uneori hipercrome/hematurie terminală) ± testul bandeletelor sau uroculturi pozitive;

– *pielonefrită acută* – la uroculturile pozitive + simptomatologia de cistită se asociază febră, dureri lombare, manifestări sistemice tip infecțios sau/și digestive.

Diagnostic ITU în situații speciale:

– febră + simptomatologie urinară – la pacienți cu factori de risc pentru ITU;

– febră fără altă cauză aparentă (chiar fără simptomatologie urinară) – la pacienți instrumentați urologic recent (2 săptămâni). [76]

Este de subliniat aici un aspect important pentru practică, deoarece rolul diagnosticului pozitiv este de a constitui baza prescripției de tratament: cantitatea de bacterii depistate în urină ne orientează terapeutic numai în cazul ITU asimptomatice (exceptând gravidele). În cazul prezenței simptomatologiei, este irelevantă cantitatea de germeni pe care îi conține proba de urină (ea poate fi scăzută, datorită unei diureze mari, datorită fazei incipiente a infecției sau datorită unei prize de antibiotic deja ingerate). [3,50,62,76,79,80]

Diagnostic diferențial. În funcție de localizarea infecției și de manifestările sale clinice, următoarele afecțiuni pot prezenta trăsături comune cu ITU și trebuie luate în considerare pentru diagnosticul diferențial [54,81-83]:

– prostatita/vaginita/patologia ginecologică (ex., boală inflamatorie pelvină, herpes genital);

– sarcina complicată local (ectopică, iminență de avort);

- apendicita, diverticulita;
- vezica hiperactivă/cistita interstițială;
- litiaza urovezicală;
- neoplazia căilor urinare;
- anomalii congenitale ale tractului urinar – diverticuli ureterali;
- sepsisul nonurologic;
- patologia vertebrogenă.

Diagnosticul de prostatită acută este bazat pe un tablou clinic asemănător ITU joase (disurie, dureri pelvine), care adaugă durere la defecație și febră, completate de o prostată modificată la tușeul rectal, inflamație prostatică decelabilă ecografic și antigenul prostatic (PSA) crescut. [14,84]

Prostatita cronică este mai dificil de evidențiat. Diagnosticul de certitudine este important, întrucât bacteriile care colonizează prostata sunt diferite de cele din vezică. Acesta se confirmă prin efectuarea culturilor din fluidul prostatic sau din urină, obținute după masaj prostatic. [84,85]

Vaginita este sugerată de anamneza care abundă în antecedente ginecologice; urocultura pozitivă și hematuria exclud vaginita. [50,62,67]

DE REȚINUT

1. Diagnosticul pozitiv de ITU nu are o formulă general valabilă: nu depinde exclusiv de cantitatea de germeni în ECBU, o importanță cel puțin egală având-o simptomatologia urinară, interpretată în context cu genul, vârsta și comorbiditățile pacientului; indicația de tratament are la bază corelarea ECBU cu datele clinice.
2. La pacienții cu factori de risc pentru ITU, instrumentați urinar sau imunodeprimați, manifestările clinice specifice sunt esențiale și suficiente pentru diagnostic; absența oricăror manifestări clinice, chiar la ECBU pozitiv, semnifică bacteriurie asimptomatică.

Tratament. Nefiind adepți ai suveranității totale a ghidurilor în medicină, trebuie totuși să remarcăm lipsa unor ghiduri de tratament pentru ITU în România. În ceea ce privește infecția urinară joasă necomplicată la femeie, Societatea Națională de Medicină de Familie a elaborat un Ghid de Practică pentru medicii de familie, publicat în anul 2005, în colaborare cu o organizație olandeză de medicină preventivă, fără girul comunității științifice nefrologice. [86]. Acest subiect de mare interes ar trebui să fie tratat cu seriozitate, într-o abordare comună a nefrologiei, urologiei și specialiștilor în boli infecțioase. În absența unei astfel de lucrări, terapia se efectuează în baza ghidurilor locale, a experienței personale și a informațiilor oferite de meta-analize și studii internaționale.

Inițierea terapiei fără recoltarea culturilor bacteriene este indicată în cistitele necomplicate, în care prezența a 3 simptome specifice ITU

sau 2 simptome și testul bandeletei pozitiv sunt suficiente pentru decizia terapeutică. [57,60,87]. În toate celelalte situații, terapia empirică este inițiată numai după recoltarea uroculturii și menținută până la obținerea rezultatului antibiogramei; ulterior, tratamentul se modifică în funcție de sensibilitatea germenilor dezvoltați în cultură sau se oprește dacă urocultura este negativă. [50,57,60,62,67,88]. Opțiunea terapeutică pentru terapia empirică va ține seama de gradul de rezistență a E. coli din comunitatea respectivă la antibioticele recomandate de primă intenție, de sediul și gravitatea infecției, de vârstă, patologia asociată și alergiile medicamentoase cunoscute, disponibilitatea și costul medicamentului. Pentru România, deținem numai rezultate ale studiilor de rezistență efectuate în spitale; în ceea ce privește populația nespitalizată, suntem nevoiți să ne raportăm la rezultatele studiilor europene. Acestea arată o rezistență de 36-63% la betalactamine, 12-38% la trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX), 3-30% la chinolone și numai 3-13% pentru nitrofurantoin. [16,89-92]

Tratamentul uretritelor este empiric până la finalizarea culturilor. *Ceftriaxona* (250 mg intramuscular, doză unică) se administrează pentru tratarea Neisseria gonorrhoeae, iar pentru Chlamydia trachomatis și Ureaplasma urealyticum, *Doxiciclină* (100 g per os, timp de 7 zile) sau *Azitromicină* (1 g per os, doză unică). [30,57]

Bacteriuria asimptomatică se tratează, conform ghidurilor actualizate, numai la gravide și pacienți care urmează a fi supuși unor instrumentări urologice cu potențial de lezare a mucoasei tractului urinar înalt. [50,93,94]

Tratamentul ITU joase necomplicate este empiric; se prescrie unul dintre următoarele antibiotice:

– *Nitrofurantoin,* 100 mg × 3-4/24 de ore (sau forma monohidrat, 100 mg × 2/24 de ore, care nu există în România) – 5 zile [57,60,62]; urina alcalină îi diminuează concentrarea, deci efectul (nu prescriem alcalinizante urinare în cursul terapiei) [60]; nu este recomandat de primă intenție la vârstnici și se contraindică la pacienți cu rata filtrării glomerulare (RFG) sub 60 ml/min/1,73 m^2. [57,60]

– *TMP-SMX (trimetoprim-sulfametoxazol)* (80 + 400 mg), 2 cp. × 2/24 de ore – 3 zile [60,62]; concentrația urinară a acestui antibiotic o depășește pe cea plasmatică. Se va evita în comunități cu grad de rezistență cunoscut peste 20% și la pacienți tratați cu TMP-SMX în ultimele 6 luni [16,13,50]; din aceste motive, ghidurile urologice îl consideră deja linia a doua de tratament. [57]

– *Pivmecillinam,* 400 mg × 2/24 de ore – 5 zile, este recomandat de unele ghiduri ca primă opțiune de tratament, dar nu este disponibil în România. [57,62]

– *Fosfomycin trometamol* (Monurol, Monuril), 3 g în doză unică; este o opțiune indicată de ghidurile urologice [57] și mai puțin agreată de infecționiști și nefrologi [60,62]; doza poate fi repetată la 3 zile. [13,16,95]

– *Fluorochinolone* – 3 zile: Ciprofloxacin 250 mg × 2/24 de ore; Ofloxacin 200 mg × 2/24 de ore; Norfloxacin 400 mg × 2/24 de ore; Levofloxacin 250 mg/24 de ore. [96]. Sunt recomandate ca opțiune secundară, în comunități cu rezistență cunoscută sau pacienți cu intoleranță la primele variante terapeutice. [16,50,57,62]

– *Cefalosporine,* a treia linie de tratament: Cefaclor 250 mg × 3/24 de ore sau Cefdinir 300 mg × 2/24 de ore sau Cefpodoxim 100 mg × 2/24 de ore – 7-10 zile [60,62]; nu sunt indicate de ghidurile urologice, spectrul lor larg conferindu-le potențial de dismicrobism și risc crescut pentru infecția cu Clostridium difficile. [57,60]

Tratamentul ITU înalte necomplicate: este recomandat a avea durată de 7-14 zile. [62,97,98]. După prelevarea uroculturii, se începe tratament antibiotic cu ruta decisă în funcție de severitate, posibil per os la paciente în stare acceptabilă și cu toleranță digestivă bună (eventual cu o unică doză parenterală de încărcare), dar persistența febrei la 24 de ore impune și la acestea internare și trecerea la antibioterapie injectabilă. [60,62]. Scheme de tratament:

– *tratament ambulator* – început cu doză opțională unică injectabilă de Ciprofloxacin 400 mg sau Ceftriaxonă 1 g sau Gentamicină 3 mg/kg corp, urmată de terapie per os [60,62] cu Ciprofloxacin 500 mg × 2/24 de ore, 7 zile, sau Levofloxacin 500-750 mg/24 de ore, 5 zile, sau Ceftibuten 400 mg/24 de ore, 10 zile, sau TMP-SMX 160 + 800 mg × 2/24 de ore, 14 zile [57,99,100];

– *internare cu inițierea terapiei parenterale* – Ciprofloxacin 400 mg × 2/24 de ore sau aminoglicozid + Ampicilină sau cefalosporină de generația III + aminoglicozid sau Carbapenem, 14 zile. [60,62]

Dietă și tratament simptomatic. Este recomandată ingestia de lichide pentru a evita deshidratarea și a favoriza eliminarea germenilor din tractul urinar, dar trebuie să ținem seama de necesitatea concentrării urinare a antibioticului (mai ales Nitrofurantoin, TMP-SMX) și să nu exagerăm cantitatea de lichide consumate. Vor fi evitate băuturile alcoolice, gazoase și cele care conțin cofeină. Aplicarea de căldură locală (hipogastru, lombe) are efecte antialgice și antispastice. Medicația simptomatică ameliorează fenomenele urinare până la instalarea efectului curativ al antibioticului (Fenazopiridină 200 mg × 2/zi, Drotaverină 40 mg × 3/zi; Diclofenac, Paracetamol, Ibuprofen etc.). [80,91,97]

Evoluție și plan de dispensarizare. ITU necomplicate nu necesită investigații pentru confirmarea vindecării, dacă simptomatologia se remite. Persistența simptomelor după tratament sau reapariția acestora în interval de 2 săptămâni (ITU persistentă) impun efectuarea uroculturii cu antibiogramă și prescrierea antibioticului conform sensibilității rezultate, pe o durată de 7 zile, în ITU joase, și 14 zile în cele înalte. [57]. Se impune, de asemenea, în aceste cazuri, reconsiderarea diagnosticului de

ITU necomplicate prin efectuarea de investigații imagistice (CT, urografie intravenoasă sau/și scintigramă renală). [57,97,98]

Tratamentul profilactic al ITU recurente: *recurența ITU* înscrie această infecție în clasa ITU complicate, chiar dacă apare la femei sănătoase. Aproximativ 1/4 din paciente prezintă o recidivă în mai puțin de 6 luni de la primul episod. [46,69]. Factorii principali care predispun la recurență (obstrucție urinară, litiază vezicală, graviditate) nu se regăsesc în toate cazurile. De cele mai multe ori, este suficientă prezența unuia dintre factorii auxiliari: ITU primară cu coliformi uropatogeni care aderă la celulele uroepiteliale, acte sexuale frecvente, folosirea de diafragmă și spermicide, uretră scurtă, status post-menopauză. [46]. Odată excluse anomaliile anatomice, prevenția poate să utilizeze următoarele variante, uneori asociate [57,101]:

– *antibioterapie profilactică* în doză minimă, administrare zilnică seara sau 3 seri pe săptămână, sau doar după actul sexual: TMP-SMX 40/200 mg sau Nitrofurantoin 50 mg sau Cefalexin 250 mg sau Norfloxacin 200 mg sau Ciprofloxacin 125 mg; durata terapiei: 1 lună – 6 luni – 1 an;

– *automedicația*: alternativă la antibioterapia profilactică, potrivită în cazul pacientelor cu discernământ și grad bun de educație; este reprezentată de eliberarea unor prescripții „la purtător" și administrarea antibioterapiei la primele semne de ITU pe care pacienta le autodiagnostichează [57];

– *D-manoza,* 500 mg × 2/24 de ore, 1-6 luni, blochează adeziunea E. coli la uroteliu prin blocarea pililor de tip 1 ai uropatogenului. [102,103]. O serie de produse naturiste asociază D-manoza cu antiseptice și antiinflamatorii urinare (Uro-Care, Uriseptin, Uroval manosa etc.);

– *proantocianidinele* blochează aderența pililor de tip P la uroteliu, îngreunând colonizarea cu E. coli și Klebsiella [104]; se află în componența extractelor de merișor și au fost acceptate ca măsură profilactică de către ghidurile anglo-saxone de prevenție a ITU [60];

– *profilaxia imunoactivă* – Om-89 (Uro-Vaxom) și Urovac – a dovedit eficiență în unele studii, fiind indicată ca adjuvant în ITU necomplicate recurente la femei [57,105];

– *măsuri auxiliare:* hidratare, micțiuni neamânate la nevoie și obligatorii după contactul sexual; ingestie de suc sau extract de merișor *(cranberry);* estrogen topic intravaginal la femei vârstnice; Lactobacillus intravaginal; vaccin FimCH. [106]

Tratamentul în ITU complicate este diferențiat în funcție de contextul apariției ITU.

ITU în sarcină

Frecvența ITU în cursul sarcinii nu este semnificativ superioară aceleia înregistrate la femei de vârstă sexual activă în afara gravidității, dar impactul asupra morbidității este mult mai mare. Bacteriuria este

diagnosticată la 2-9% din gravide și determină o rată de risc de 10-40% pentru apariția pielonefritei acute în cursul sarcinii. [55,60,91]. ITU crește riscul de naștere prematură, morbiditate și mortalitate fetală, iar apariția sa în ultimele 2 săptămâni înainte de naștere crește riscul de deces matern (septicemie, coagulare intravasculară diseminată). [20,60,107]

Sarcina impune screening pentru excluderea/obiectivarea bacteriuriei încă din primul trimestru. Nu se indică utilizarea testelor cu bandelete reactive, ci este obligatorie efectuarea uroculturii. [60,62]

Bacteriuria asimptomatică în sarcină este definită de $>10^5$ UFC/ml în două probe succesive la interval de >24 de ore. [57,60]. Asociază riscuri de naștere prematură, greutate mică a fătului și dezvoltarea unei ITU înalte, de aceea majoritatea ghidurilor consideră că trebuie tratată. [55,60,91,108]

ITU în sarcină este diagnosticată în prezența simptomatologiei specifice însoțite de urocultură cu peste 10^3 UFC/ml. [109]. Bacteriile responsabile și factorii patogeni de potențare a virulenței sunt aceiași ca la restul populației. Ascensiunea bacteriilor în tractul urinar este favorizată de relaxarea musculaturii netede ureterale pe fond hormonal, amplificată de compresia vezicală prin uterul gravid și de scăderea capacității de apărare a uroteliului prin hiperestrogenism și pH urinar mai alcalin. [110]

1. Bacteriuria asimptomatică și *cistita la gravide:* terapie de 5-7 zile cu Amoxicilină sau Cefalexin 500 mg/8 ore sau Amoxicilină/Clavulanat 500 mg/12 ore; unele ghiduri indică Nitrofurantoin 100 mg/12 ore (dar conferă risc de icter hemolitic) sau TMP/SMX (dar risc mare de complicații neurologice la fătul gravidelor cu deficit de folați), avertizând că sunt de evitat în primul trimestru de sarcină. [111,112]. Fluorochinolonele și tetraciclina sunt contraindicate. [60,113-115]. Control la 1-2 săptămâni și apoi lunar, până la naștere; dacă este încă pozitivă urocultura, prescriem 14 zile de tratament cu alt antibiotic nonteratogen, conform antibiogramei, și apoi profilaxie până la naștere cu Cefalexin 250 mg/zi sau Nitrofurantoin 50 mg/zi. [116]

2. Pielonefrita la gravide: internare, hidratare și antibioterapie cu durată de 10-14 zile: Ceftriaxonă 1-2 g/zi sau Cefepim 1 g/12 ore, sau Ampicilină-Sulbactam 1,5 g/6 ore, urmate, la 48 de ore de afebrilitate, de Cefalexin sau Amoxicilină sau Amoxicilină/Clavulanat per os; Imipenem-Cilastatin, Meropenem sau Piperacilină-Tazobactam, deși au potențial teratogen, se pot folosi pentru cazurile severe, cu risc matern mare. [111]. Aminoglicozidele sunt controversate în sarcină (neuro- și nefrotoxicitate). [111,112]

3. Profilaxia ITU la gravide: doză de antibiotic (permis în sarcină) de întreținere post-act sexual la paciente cu istoric de ITU ante-sarcină. [117-119]

ITU la copii

La copii febrili, testarea urinei (prelevată din jetul urinar la copiii mari, prin pad-uri speciale sau cateterizare urinară, sau puncție suprapu-

biană la copii mici/cazuri grave), pentru obiectivarea unei eventuale ITU, se impune chiar în lipsa simptomatologiei urinare, deoarece clinica ITU poate fi complet atipică. Diagnosticul pozitiv și atitudinea terapeutică sunt adaptate la vârsta copilului. [Tabelul II]. [57,60]

TABELUL II Atitudinea terapeutică în ITU la copii, pe vârste [57,60]

<3 luni: orice suspiciune ITU se trimite către nefrolog pediatru		
3 luni-3 ani: tratament bazat pe simptome și analiza bacteriologică a urinei		
Simptomatologie	**Analize**	**Tratament**
Specifică Nespecifică + febră	Microscopie urgentă + urocultură (>10^4 UFC/ml)	Empiric + continuat conform antibiogramei
Nespecifică discretă Absentă	Urocultură (>10^5 UFC/ml)	După rezultatul antibiogramei
>3 ani: tratament bazat pe rezultatul bandeletei urinare		
Leucocit esterază	Nitriți	Tratament
+	+	Empiric
-	+	Empiric + continuat conform antibiogramei
+	-	Empiric doar la febrili După rezultatul antibiogramei
-	-	Exclude ITU

(Modificat după: Grabe M., et al, https://uroweb.org/wp-content/uploads/19-Urological-infections_LR2.pdf; accesat iunie 2017.)

Tratament antibiotic empiric în ITU la copii [57,60]:

1. *Bacteriuria asimptomatică* NU se tratează și nu se screenează la copii.
2. *Cistita* – 3 zile de TMP/SMX sau Nitrofurantoin sau cefalosporine per os.
3. *Pielonefrita acută* – 7-10 zile de cefalosporină sau Amoxicilină/acid clavulanic per os la forme ușoare și toleranță digestivă; 10-14 zile începute cu Ceftriaxonă sau Cefotaxim i.v. 48 de ore la cazuri severe, continuând cu cefalosporină per os.

ITU recurente la copii se definesc ca ≥2 episoade de ITU înalte sau ≥1 episod de ITU înaltă + 1 episod de ITU joasă sau ≥3 episoade de ITU joase.

ITU recurente la fete și orice episod de ITU la băieți reprezintă indicație de trimitere către specialistul nefrolog (preferabil nefrologie pediatrică) pentru a fi continuate investigațiile tractului urinar (suspiciune de malformații, reflux vezicoureteral, obstrucție a tractului urinar): ecografie, scintigramă, cistoureterografie postmicțională. [57,60]

ITU la pacienții cateterizați urinar

– Nu se recomandă screening pentru ITU la pacienții cu catetere urinare (bacteriuria este cvasi-regulă, dar nu reprezintă diagnostic de ITU la acești pacienți; piuria nu este suficientă pentru diagnostic și nici nu impune tratament). [15,61,120]

– Urocultura este testul diagnostic, se efectuează numai în prezența febrei care nu are altă cauză aparentă: $\geq 10^3$ UFC/ml la pacient simptomatic definește ITU. [15,57,60,61]

– Tratamentul se impune la simptomatici (febrili): schimbarea cateterului + antibiotic cu spectru larg care se adaptează apoi la rezultatul antibiogramei [57,60]; unele ghiduri prescriu antibiotic numai dacă febra persistă la 48 de ore de la schimbarea cateterului. [15,61,121]

ITU la pacienți cu litiază, instrumentări urologice recente, stază urinară de cauze neurologice sau malformații urinare, imunodeprimați

Germenii implicați la acești pacienți sunt în majoritatea cazurilor: Proteus, Klebsiella, Pseudomonas sau Enterococcus faecalis. [6,60,120]. Bacteriuria asimptomatică NU se tratează la acești pacienți (excepție bolnavii la care se va efectua intervenție urologică invazivă). Urocultura este obligatorie înainte de instituirea tratamentului empiric, pentru adaptarea ulterioară a antibioticului. [57,60-62]. Alegerea agentului antibiotic empiric și doza acestuia vor ține seama de gravitatea simptomelor, sensibilitatea germenilor din instituția respectivă (infecții cu germeni de spital), starea funcției renale și comorbidități (ex., fluorochinolonă, cefalosporină generația III, carbapenem). Durata terapiei este de 14-21 de zile. [57]

DE REȚINUT

1. Bacteriuria asimptomatică și ITU în sarcină au impact negativ asupra fătului și impun screening din primul trimestru și tratament.
2. ITU la copii se diagnostichează și se tratează în funcție de vârstă și simptomatologie.
3. Bacteriuria asimptomatică și piuria la cateterizații urinar nu dau diagnostic de ITU și nu impun tratament în lipsa simptomatologiei.
4. Antibioticul ales pentru tratamentul empiric trebuie să se elimine în principal urinar și să poată realiza concentrații mari la acest nivel (atenție la excesul de hidratare și la capacitatea de concentrare urinară).
5. Tratamentul empiric în *ITU necomplicate* se va recomanda în funcție de: vârstă, toleranță digestivă și gradul de rezistență microbiană la antibiotice cunoscut pentru comunitatea respectivă; Nitrofurantoinul și TPM-SMX rămân primele opțiuni pentru România; chinolonele și cefalosporinele administrate oral constituie alternativă pentru intoleranță sau rezistență la primele opțiuni, cât și pentru ITU înalte.
6. În ITU complicate, fluorochinolonele reprezintă prima intenție a terapiei empirice.
7. Odată decelat germenul, tratamentul se va modifica în funcție de: antibiogramă, severitatea simptomatologiei, toleranța digestivă, posibilitatea de monitorizare a pacientului, posibilele reacții adverse și costurile terapiei.

Perspective în profilaxia și managementul ITU. Ghidurile în vigoare stipulează inițierea terapiei antibiotice empirice în ITU, atât necomplicate, cât și complicate. Această practică asigură rezolvarea rapidă a simptomatologiei, precum și scăderea ratei complicațiilor și recurențelor, dar nu este lipsită de efecte nedorite. Numeroase studii demonstrează că terapiile antibiotice de scurtă durată afectează și ele flora intestinală, iar repetarea acestora duce la instituirea rezistenței antibiotice și favorizează infecțiile cu Clostridium difficile. [12,13,16,59,89,122-124]. De aceea, dezvoltarea terapiilor alternative în ITU este o direcție de mare actualitate și de un real interes. În acest sens sunt de amintit: supozitoare și geluri cu Lactobacillus, care reduc colonizarea intestinală cu E. coli și posibilitatea reinfecției tractului urinar din rezervorul intestinal [66,125]; colonizarea cu tulpini nonagresive de E. coli sau cu virusuri bacteriofage care să degradeze uropatogenii [126,127]; îmbunătățirea răspunsului imun la agresiunea E. coli – vaccinuri mai eficiente (anticorpi specifici împotriva fimbriilor, adezinelor) și suplimentarea secreției de proteină Tamm-Horsfall. [17,128,129]

O altă direcție în care se depun eforturi concertate este diminuarea prevalenței ITU complicate la cateterizații urinar. Analize epidemiologice arată că aproximativ 60% dintre sondele uretrovezicale montate în instituții spitalicești și de îngrijire ar putea fi evitate. [130]. Măsuri deja stipulate de ghiduri includ: montarea cateterelor numai la indicație medicală precisă și în condiții de asepsie, menținerea lor cât mai scurt timp, închise la capete, înlocuirea cu cateterizare intermitentă sau condoame evacuatorii (în cazul bărbaților). Strategii noi se îndreaptă în direcția elaborării unor vaccinuri eficiente împotriva uropatogenilor implicați în aceste ITU la cateterizați urinar [22] și a unor agenți terapeutici care să le diminueze fiecare dintre factorii de virulență – fimbrii, producția de uree, capacitatea de a declanșa secreție exagerată de citokine. [17,37,131]

Alături de aceste măsuri, se pare că administrarea de vitamină D ar putea avea un rol protector în creșterea rezistenței tractului urinar la agresiunea bacteriană (crește producția locală de catelicidină cu rol protector). [132,133]

Cazuri de ITU din experiența personală a clinicii

CAZ 1: Femeie în vârstă de 26 de ani, fără antecedente patologice semnificative, se prezintă pentru polakiurie și hipogastralgii instalate de 24 de ore.

Anamneza notează ciclu menstrual regulat, cu ultima menstruație în urmă cu 2 săptămâni, fără patologie ginecologică sau instrumentări pelvine recente; fără alergii medicamentoase. Este relatat un episod cu simptomatologie similară, diagnosticat ca ITU și tratat ambulator în urmă cu 3 ani, după debutul vieții sexuale.

Existența a 2 simptome specifice ITU impune efectuarea unui test cu bandelete urinare, care arată leucociturie și nitriți pozitivi. Simptomatologia și testul bandeletelor sunt suficiente pentru diagnosticul pozitiv de ITU. [Fig. 4]. În lipsa bandeletelor se poate efectua examen sumar de urină. Nu este necesară prelevarea uroculturii. Excluderea patologiei ginecologice, a sarcinii și absența antecedentelor patologice permit diagnosticarea ITU necomplicate.

Se prescrie regim igieno-dietetic: hidratare 1 500-2 000 ml/24 de ore, evită cofeina și condimentele. *Rp:* Cotrimoxazol cp. 480 mg, 2 cp./12 ore, Ibuprofen 200 mg × 2/zi, No-spa 80 mg × 2/zi – tratament de 3 zile.

Nu va reveni la consultație dacă simptomatologia se va remite; se indică reevaluare numai dacă simptomele persistă sau se amplifică sub tratament.

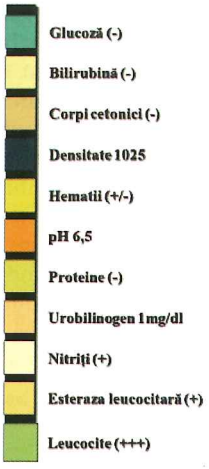


Fig. 4. Bandeleta urinară cu leucocite și nitriți.

CAZ 2: Pacientă în vârstă de 24 de ani se prezintă pentru polakidisurie, emisie de urină tulbure, durere lombară dreaptă cu iradiere anterioară, febră, frison, vărsături.

Ca antecedente personale fiziologice reținem: gravidă în 17 săptămâni, sarcină cu evoluție normală, fără complicații până în prezent, primigestă, primipară; menarha la 13 ani. Antecedente patologice și heredocolaterale nesemnificative.

Debutul simptomatologiei a fost lent, în urmă cu 4 zile, cu polakidisurie și durere lombară dreaptă, adăugând emisii de urină tulbure, febră, frison și vărsături cu aproximativ 24 h înaintea prezentării la camera de gardă.

Examenul clinic decelează: pacientă orientată temporo-spațial, stare generală medie, IMC = 18,4, TA = 100/70 mmHg, AV = 107 bătăi/min, febrilă (t = 38,6°C), deshidratată; la palparea abdomenului, sensibilitate în hipocondrul și flancul de partea dreaptă; manevra Giordano pozitivă pe dreapta.

Se prelevează analize bioumorale uzuale: leucocite = 18 000/mm^3, granulocite = 78,9%, limfocite = 10,1%, monocite = 6,5%, eozinofile = 4,3%, bazofile = 0,2%, Hb = 12,4 g/dl, trombocite = 216 000 /mm^3, VSH = 48 mm/1 h; fibrinogen = 622 mg/dl, creatinină serică = 0,39 mg/dl, uree serică = 17,06 mg/dl, acid uric = 2,75 mg/dl. Bandeleta urinară: leucocite +++, hematii ++, proteine ++, nitriți +++.

Se emite diagnosticul de ITU în sarcină, deci ITU complicată, iar prezența febrei, frisonului și a leucocitozei cu probe de inflamație pozitive indică o ITU înaltă *(pielonefrită acută).* Sunt necesare investigații suplimentare care să dovedească/să excludă alți factori favorizanți ai ITU la această pacientă (malformații renale, litiază, pielonefrită cronică acutizată).

Probele de urină suplimentar prelevate ulterior (se impune efectuarea unui *sumar de urină* cu sediment și a unei *uroculturi*) confirmă diagnosticul de pielonefrită acută: densitate = 1 030, pH = 5, proteinurie ++, celule epiteliale rare, leucocite foarte frecvente, izolate și grupate, hematii relativ frecvente, floră microbiană frecventă, mucus relativ frecvent; urocultura în lucru (rezultatul disponibil după 48 de ore arată E. coli >100 000 UFC/ml). *Examen*

ultrasonografic: ambii rinichi normal situați, ax lung de circa 120 mm, IP (indice parenchimatos) = 13 mm, fără hidronefroză, fără calculi. Vezică urinară cu conținut transsonic, pereți regulați, fără formațiuni. Acest rezultat exclude existența unor factori de risc locali pentru ITU.

Gravitatea complicațiilor potențiale ale ITU din sarcină (hipotrofie fetală, sepsis matern, naștere prematură, preeclampsie, HTA) impune instituirea tratamentului empiric înainte de obținerea rezultatului uroculturii. Este obligatorie internarea; se instituie tratament injectabil cu Ceftriaxonă 1 g × 2/zi și hidratare cu soluție salină, antispastic (No-spa) pentru calmarea vărsăturilor și acetaminofen (Perfalgan) i.v. în puseu febril. După 24-48 de ore de afebrilitate se continuă tratamentul cu Cefalexin per os 500 mg/8 ore (sensibilitate dovedită pe antibiogramă). Control sumar de urină și urocultură la 2 săptămâni și apoi lunar, până la naștere.

BIBLIOGRAFIE

1. Antoine A.-A., An Introduction to Botanical Medicines: History, Science, Uses, and Dangers. Praeger Publishers, Londra, UK, 2008; http://www.ured-douala.com/download/Al_Achi_An_Introduction_to_Botanical_Medicines_History_Science_%202008.pdf; accesat Iun 2017.
2. Foxman B., Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity and economic costs. Am J Med 2002;113(Suppl. 1A):5S-13S.
3. Falagas M.E., Gorbach S.L., Practice guidelines: urinary tract infections. Infect Dis Clin Pract 1995;4(4):241-277.
4. Fragoulis K.N., Vardakas K.Z., Falagas M.E., Open access World Wide Web resources on urogenital infections. Nephrol Dial Transplant 2007;22(10):3046-3047.
5. Nicolle L.E., Urinary tract infection in adults. In Taal M.W., Chertow G.M., Marsden P.A., Skorecki K., Yu A.S.L., Brenner B.M. (eds.), Brenner Rector's The Kidney, 9th ed. Saunders/Elsevier, Philadelphia, SUA, 2012, p. 1356-1382.
6. Flores-Mireles A.L., Walker J.N., Caparon M., Hultgren S.J., Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. Nat Rev Microbiol 2015;13(5):269-284.
7. Tandogdu Z., Wagenlehner F.M., Global epidemiology of urinary tract infections. Curr Opin Infect Dis 2016;29(1):73-79.
8. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators, Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet 2016;388(10053):1545-1602.
9. Nickavar A., Sotoudeh K., Treatment and prophylaxis in pediatric urinary tract infection. Int J Prev Med 2011;2(1):4-9.
10. Hooton T.M., The current management strategies for community-acquired urinary tract infection. Infect Dis Clin North Am 2003;17(2):303-322.
11. Habib S., Highlights for management of a child with a urinary tract infection. Int J Pediatr 2012;2012:943653.
12. Franz M., Hörl W.H., Common errors in diagnosis and management of urinary tract infection. I: pathophysiology and diagnostic techniques. Nephrol Dial Transplant 1999;14(11):2746-2753.
13. Hooton T.M., Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infection. N Engl J Med 2012;366(11):1028-1037.
14. Abdelmalak J.B., Potts J.M., Bacterial cystitis. In Potts J.M. (ed.), Genitourinary Pain and Inflammation: Diagnosis and Management. Humana Press, New York, SUA, 2008, p. 97-106.
15. NICE, Urinary tract infections in adults. National Institute for Health and Care Excellence, 2015; https://www.nice.org.uk/guidance/qs90/chapter/Introduction; acesat Iun 2017.

16. Gupta K., Hooton T.M., Wobbe C.L., Stamm W.E., The prevalence of antimicrobial resistance among uropathogens causing acute uncomplicated cystitis in young women. Int J Antimicrob Agents 1999;11(3-4):305-308.
17. Sivick K.E., Mobley H.L., Waging war against uropathogenic Escherichia coli: winning back the urinary tract. Infect Immun 2010;78(2):568-585.
18. Mehnert-Kay S.A., Diagnosis and management of uncomplicated UTI. Am Fam Physician 2005;72(3):451-456.
19. Wiles T.J., Kulesus R.R., Mulvey M.A., Origins and virulence mechanisms of uropathogenic Escherichia coli. Exp Mol Pathol 2008;85(1):11-19.
20. Hooton T., Urinary tract infections in adults. In Floege J., Johnson R.J., Feehally J. (eds.), Comprehensive Clinical Nephrology, 4th ed. Elsevier/Saunders, St. Louis, Missouri, SUA, 2010, p. 629-640.
21. Nielubowicz G.R., Mobley H.L., Host-pathogen interactions in urinary tract infection. Nat Rev Urol 2010;7(8):430-441.
22. Flores-Mireles A.L., Pinkner J.S., Caparon M.G., Hultgren S.J., EbpA vaccine antibodies block binding of Enterococcus faecalis to fibrinogen to prevent catheter-associated bladder infection in mice. Sci Transl Med 2014;6(254):254ra127.
23. Salvatore S., Salvatore S., Cattoni E., Siesto G., Serati M., Sorice P., Torella M., Urinary tract infections in women. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2011;156(2):131-136.
24. Shoskes D.A., Urinary tract infections. In Shoskes D.A., Morey A.F. (eds.), The American Urological Association Educational Review Manual in Urology, 3rd ed. Watson Publishing International, LLC, Sagamore Beach, MA, SUA, 2011, p. 737-766.
25. Mănescu M., Ciocâlteu A., Infecţiile tractului urinar. În Ciocâlteu A. (red.), Tratat de nefrologie. Edit. Naţional, Bucureşti, 2006, p. 371-420.
26. Kauffman C.A., Candiduria. Clin Infect Dis 2005;41(Suppl. 6):S371-S376.
27. Paduch D.A., Viral lower urinary tract infections. Curr Urol Rep 2007;8(4):324-335.
28. Bäckhed F., Söderhäll M., Ekman P., Normark S., Richter-Dahlfors A., Induction of innate immune responses by Escherichia coli and purified lipopolysaccharide correlate with organ- and cell-specific expression of Toll-like receptors within the human urinary tract. Cell Microbiol 2001;3(3):153-158.
29. Spencer J.D., Schwaderer A.L., Becknell B., Watson J., Hains D.S., The innate immune response during urinary tract infection and pyelonephritis. Pediatr Nephrol 2014;29(7):1139-1149.
30. Formica R., Urinary tract infection. In Reilly Jr. R.F., Perayella M.A. (eds.), Nephrology in 30 Days. McGraw-Hill, SUA, 2005, p. 375-388.
31. Davis N.F., Flood H.D., The pathogenesis of urinary tract infections. In Nikibakhsh A. (ed.), Clinical Management of Complicated Tract Infections. InTech, 2011, p. 101-120; https://www.intechopen.com/books/clinical-management-of-complicated-urinary-tract-infection/the-pathogenesis-of-urinary-tract-infections; accesat Iun 2017.
32. Bates J.M., Raffi H.M., Prasadan K., Mascarenhas R., Laszik Z., Maeda N., Hultgren S.J., Kumar S., Tamm-Horsfall protein knockout mice are more prone to urinary tract infection: rapid communication. Kidney Int 2004;65(3):791-797.
33. Stapleton A., Nudelman E., Clausen H., Hakomori S., Stamm W.E., Binding of uropathogenic E. coli R45 to glycolipids extracted from vaginal epithelial cells is dependent on histo-blood group secretor status. J Clin Invest 1992;90(3):965-972.
34. Howell A.B., Vorsa N., Der Marderosian A., Foo L.Y., Inhibition of the adherence of P-fimbriated Escherichia coli to uroepithelial-cell surfaces by proanthocyanidin extracts from cranberries. N Engl J Med 1998;339(15):1085-1086.
35. Foo L.Y., Lu Y., Howell A.B., Vorsa N., A-Type proanthocyanidin trimers from cranberry that inhibit adherence of uropathogenic P-fimbriated Escherichia coli. J Nat Prod 2000;63(9):1225-1228.
36. Gatermann S., John J., Marre R., Staphylococcus saprophyticus urease: characterization and contribution to uropathogenicity in unobstructed urinary tract infection of rats. Infect Immun 1989;57(1):110-116.
37. Godaly G., Ambite I., Svanborg C., Innate immunity and genetic determinants of urinary tract infection susceptibility. Curr Opin Infect Dis 2015;28(1):88-96.

38. Cooling L., Blood Groups in Infection and Host Susceptibility. Clin Microbiol Rev 2015;28(3):801-870.
39. Ishitoya S., Yamamoto S., Mitsumori K., Ogawa O., Terai A., Non-secretor status is associated with female acute uncomplicated pyelonephritis. BJU Int 2002;89(9):851-854.
40. Kumar H., Wacklin P., Nakphaichit M., Loyttyniemi E., Chowdhury S., Shouche Y., et al, Secretor Status is Strongly Associated with Microbial Alterations Observed during Pregnancy. PLoS One 2015;10(7):e0134623.
41. Kinane D.F., Blackwell C.C., Brettle R.P., Weir D.M., Winstanley F.P., Elton R.A., ABO blood group, secretor state and susceptibility to recurrent urinary tract infection in women. Br Med J (Clin Res Ed) 1982;285(6334):7-9.
42. Scholes D., Hooton T.M., Roberts P.L., Gupta K., Stapleton A.E., Stamm W.E., Risk factors associated with acute pyelonephritis in healthy women. Ann Intern Med 2005;142(1):20-27.
43. Gilstrap L.C. 3rd, Ramin S.M., Urinary tract infections during pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am 2001;28(3):581-591.
44. Baek-Nam K., Prevention of Recurrent Urinary Tract Infections in Women. Infect Chemother 2012;44(5):343-356.
45. Lundstedt A.C., Leijonhufvud I., Ragnarsdottir B., Karpman D., Andersson B., Svanborg C., Inherited susceptibility to acute pyelonephritis: a family study of urinary tract infection. J Infect Dis 2007;195(8):1227-1234.
46. Scholes D., Hooton T.M., Roberts P.L., Stapleton A.E., Gupta K., Stamm W.E., Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women. J Infect Dis 2000;182(4):1177-1182.
47. Ronald A., The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens. Am J Med 2002;113(Suppl. 1):14S-19S.
48. Weichhart T., Haidinger M., Hörl W.H., Säemann M.D., Current concepts of molecular defense mechanisms operative during urinary tract infection. Eur J Clin Invest 2008;38(Suppl. 2):29-38.
49. Hannan T.J., Mysorekar I.U., Hung C.S., Isaacson-Schmid M.L., Hultgren S.J., Early severe inflammatory responses to uropathogenic E. coli predispose to chronic and recurrent urinary tract infection. PLoS Pathog 2010;6(8):e1001042.
50. Wagenlehner F.M., Schmiemann G., Hoyme U., Fünfstück R., Hummers-Pradier E., Kaase M., Kniehl E., Selbach I., Sester U., Vahlensieck W., Watermann D., Naber K.G., National S3 guideline on uncomplicated urinary tract infection: recommendations for treatment and management of uncomplicated community-acquired bacterial urinary tract infections in adult patients. Urologe A 2011;50(2):153-169.
51. Moi H., Blee K., Horner P.J., Management of non-gonococcal urethritis. BMC Infect Dis 2015;15:294.
52. Manikandan R., Kumar S., Dorairajan L.N., Hemorrhagic cystitis: A challenge to the urologist. Indian J Urol 2010;26(2):159-166.
53. deVries C.R., Freiha F.S., Hemorrhagic cystitis: a review. J Urol 1990;143(1):1-9.
54. Kattan J.N., Gordon S., Acute uncomplicated urinary tract infections. Disease Management. 2013; http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/diseasemanagement/infectious-disease/urinary-tract-infection/; accesat Iun 2017.
55. Nicolle L.E., Bradley S., Colgan R., Rice J.C., Schaeffer A.J., Hooton T.M., Infectious Diseases Society of America; American Society of Nephrology; American Geriatric Society. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. Clin Infect Dis 2005;40(5):643-654.
56. NICE, Healthcare-associated infections: prevention and control in primary and community care. National Institute for Health and Care Excellence. 2017; https://www.nice.org.uk/guidance/cg139; accesat Iun 2017.
57. Grabe M., Baroletti R., Bjerklund Johansen T.E., Cai T., Çek M., Köves B., Naber K.G., Pickard R.S., Tenke P., Wagenlehner F., Wullt B., Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology. 2015; https://uroweb.org/wp-content/uploads/19-Urological-infections_LR2.pdf; accesat Iun 2017.
58. Abdelmalak J.B., Vasavada S.P., Rackley R.R., Urinary tract infections in adults. In Potts J.M. (ed.), Essential Urology: A Guide to Clinical Practice. Springer Science + Business Media, New York, SUA, 2004, p. 183-189.

59. Bleidorn J., Hummers-Pradier E., Schmiemann G., Wiese B., Gágyor I., Recurrent urinary tract infections and complications after symptomatic versus antibiotic treatment: follow-up of a randomised controlled trial. Ger Med Sci 2016;14:Doc01; doi: 10.3205/000228.
60. SIGN 88. Management of suspected bacterial urinary tract infection in adults. A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. 2012; http://www.sign.ac.uk/assets/sign88.pdf; accesat Iun2017.
61. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/323398/UTI_guidelines_with_RCGP_logo.pdf; accesat Iun 2017.
62. Gupta K., Hooton T.M., Naber K.G., Wullt B., Colgan R., Miller L.G., Moran G.J., Nicolle L.E., Raz R., Schaeffer A.J., Soper D.E., Infectious Diseases Society of America; European Society for Microbiology and Infectious Diseases. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. Clin Infect Dis 2011;52(5):e103-e120.
63. Christiaens T.C., De Meyere M., Verschraegen G., Peersman W., Heytens S., De Maeseneer J.M., Randomised controlled trial of nitrofurantoin versus placebo in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in adult women. Br J Gen Pract 2002;52(482):729-734.
64. Ferry S.A., Holm S.E., Stenlund H., Lundholm R., Monsen T.J., The natural course of uncomplicated lower urinary tract infection in women illustrated by a randomized placebo controlled study. Scand J Infect Dis 2004;36(4):296-301.
65. Foxman B., Gillespie B., Koopman J., Zhang L., Palin K., Tallman P., Marsh J., Spear S., Sobel J., Marty M.J., Marrs C., Risk factors for second urinary tract infection among college women. Am J Epidemiol 2000;151(12):1194-1205.
66. Foxman B., Buxton M., Alternative approaches to conventional treatment of acute uncomplicated urinary tract infection in women. Curr Infect Dis Rep 2013;15(2):124-129.
67. Wagenlehner F.M., Hoyme U., Kaase M., Fünfstück R., Naber K.G., Schmiemann G., Uncomplicated tract infection. Dtsch Arztebl Int 2011;108(24):415-423.
68. Wagenlehner F.M., Wagenlehner C., Savov O., Gualco L., Schito G., Naber K.G., Clinical aspects and epidemiology of uncomplicated cystitis in women. German results of the ARESC Study. Urologe A 2010;49(2):253-261.
69. Nicolle L.E., Complicated urinary tract infections in adults. Can J Infect Dis Med Microbiol 2005;16(6):349-360.
70. Dairiki-Shortliffe L.M., McCue J.D., Urinary tract infection at the age extremes: pediatrics and geriatrics. Am J Med 2002;113(Suppl. 1A):55S-66S.
71. Nicolle L.E., Urinary tract pathogens in complicated infection and in elderly individuals. J Infect Dis 2001;183(Suppl. 1):S5-S8.
72. Colgan R., Keating K., Dougouih M., Survey of symptom burden in women with uncomplicated urinary tract infections. Clin Drug Investig 2004;24(1):55-60.
73. Florea L., Miticiuc I., Covic M., Infecțiile tractului urinar. În Covic A., Covic Maria, Gusbeth-Tatomir P., Segall L. (red.), Manual de Nefrologie. Edit. Polirom, Iași, 2007, p. 433-452.
74. Grigoryan L., Trautner B.W., Gupta K., Diagnosis and Management of Urinary Tract Infections in the Outpatient Setting: a review. JAMA 2014;312(16):1677-1684.
75. Colgan R., Williams M., Johnson J.R., Diagnosis and treatment of acute pyelonephritis in women. Am Fam Physician 2011;84(5):519-526.
76. Hurlbut T.A. 3rd, Littenberg B., The diagnostic accuracy of rapid dipstick tests to predict urinary tract infection. Am J Clin Pathol 1991;96(5):582-588.
77. Bent S., Saint S., The optimal use of diagnostic testing in women with acute uncomplicated cystitis. Am J Med 2002;113(Suppl. 1A):20S-28S.
78. Fulop T., Acute Pyelonephritis; https://emedicine.medscape.com/article/245559-overview; accesat Iun 2017.
79. Little P., Turner S., Rumsby K., Warner G., Moore M., Lowes J.A., Smith H., Hawke C., Turner D., Leydon G.M., Arscott A., Mullee M., Dipsticks and diagnostic algorithms in urinary tract infection:

development and validation, randomised trial, economic analysis, observational cohort and qualitative study. Health Technol Assess 2009;13(19):iii-iv,ix-xi,1-73.
80. Stamm W.E., Scientific and clinical challenges in the management of urinary tract infections. Am J Med 2002;113(Suppl. 1A):1S-4S.
81. Pietrucha-Dilanchian P., Hooton T., Diagnosis, Treatment, and Prevention of Urinary Tract Infection. Microbiol Spectr 2016;4(6).
82. Kodner C.M., Recurent urinary tract infection in women: diagnosis and management. Am Fam Physician 2010;82(6):638-643.
83. Bent S., Nallamothu B.K., Simel D.L., Fihn S.D., Saint S., Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection? JAMA 2002;287(20):2701-2710.
84. Schiller D.S., Parikh A., Identification, pharmacologic considerations, and management of prostatitis. Am J Geriatr Pharmacother 2011;9(1):37-48.
85. Krieger J.N., Classification, epidemiology and implications of chronic prostatitis in North America, Europe and Asia. Minerva Urol Nefrol 2004;56(2):99-107.
86. Societatea Națională de Medicina Familiei, Infecția urinară joasă necomplicată la femei. Ghid de practică pentru medicii de familie. Edit. Infomedica, București, 2005; http://ghidurimedicale.ro/guidelines/ghid-infectie-urinara.pdf; accesat Iun 2017.
87. American College of Obstetricians and Gynaecologists, ACOG Practice Bulletin No. 91: treatment of urinary tract infections in nonpregnant women. Obstet Gynecol 2008;111(3):785-794.
88. Public Health England, Management of infection guidance for primary care for consultation and local adaptation. Gov UK. 2017; https://www.gov.uk/government/publications/managing-common-infections-guidance-for-primary-care; accesat Iun 2017.
89. Gupta K., Addressing antibiotic resistance. Am J Med 2002;113(Suppl. 1A):29S-34S.
90. Kahlmeter G., ECO.SENS. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO.SENS Project. J Antimicrob Chemother 2003;51(1):69-76.
91. Bonadio M., Meini M., Spitaleri P., Gigli C., Current microbiological and clinical aspects of urinary tract infections. Eur Urol 2001;40(4):439-444.
92. Fihn S.D., Clinical practice. Acute uncomplicated urinary tract infection in women. N Engl J Med 2003;349(3):259-266.
93. Cai T., Mazzoli S., Mondaini N., Meacci F., Nesi G., D'Elia C., Malossini G., Boddi V., Bartoletti R., The role of asymptomatic bacteriuria in young women with recurrent urinary tract infections: to treat or not to treat? Clin Infect Dis 2012;55(6):771-777.
94. El Amari E.B., Hadaya K., Bühler L., Berney T., Rohner P., Martin P.Y., Mentha G., van Delden C., Outcome of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in renal transplant recipients. Nephrol Dial Transplant 2011;26(12):4109-4114.
95. Falagas M.E., Kastoris A.C., Kapaskelis A.M., Karageorgopoulos D.E., Fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum beta-lactamase producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review. Lancet Infect Dis 2010;10(1):43-50.
96. Schaeffer A.J., The expanding role of fluoroquinolones. Am J Med 2002;113 (Suppl. 1A):45S-54S.
97. Nicolle L.E., Urinary tract infection: traditional pharmacologic therapies. Am J Med 2002;113(Suppl. 1A):35S-44S.
98. Milo G., Katchman E.A., Paul M., Christiaens T., Baerheim A., Leibovici L., Duration of antibacterial treatment for uncomplicated urinary tract infection in women. Cochrane Database Syst Rev. 2005;(2):CD004682.
99. Peterson J., Kaul S., Khashab M., Fisher A.C., Kahn J.B., A double-blind, randomized comparison of levofloxacin 750 mg once-daily for five days with ciprofloxacin 400/500 mg twice-daily for 10 days for the treatment of complicated urinary tract infections and acute pyelonephritis. Urology 2008;71(1):17-22.
100. Cronberg S., Banke S., Bergman B., Boman H., Eilard T., Elbel E., Hugo-Persson M., Johansson E., Kuylenstierna N., Lanbeck P., Lindblom A., Paulsen O., Schönbeck C., Walder M., Wieslander P., Fewer bacterial relapses after oral treatment with norfloxacin than with ceftibuten in acute pyelonephritis initially treated with intravenous cefuroxime. Scand J Infect Dis 2001;33(5):339-343.

101. Nicolle L.E., Uncomplicated urinary tract infection in adults including uncomplicated pyelonephritis. Urol Clin North Am 2008;35(1):1-12.
102. Wellens A., Garofalo C., Nguyen H., Van Gerven N., Slättegård R., Hernalsteens J.P., Wyns L., Oscarson S., De Greve H., Hultgren S., Bouckaert J., Intervening with urinary tract infections using anti-adhesives based on the crystal structure of the FimH-oligomannose-3 complex. PLoS One 2008;3(4):e2040.
103. McKenzie E.J., Taylor P.R., Stillion R.J., Lucas A.D., Harris J., Gordon S., Martinez-Pomares L., Mannose receptor expression and function define a new population of murine dendritic cells. J Immunol 2007;178(8):4975-4983.
104. Jepson R.G., Craig J.C., Cranberries for preventing urinary tract infections. Cochrane Database Syst Rev 2008;(1):CD001321.
105. Beerepoot M.A., Geerlings S.E., van Haarst E.P., van Charante N.M., ter Riet G., Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Urol 2013;190(6):1981-1989.
106. Raz R., Colodner R., Rohana Y., Battino S., Rottensterich E., Wasser I., Stamm W., Effectiveness of estriol-containing vaginal pessaries and nitrofurantoin macrocrystal therapy in the prevention of recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. Clin Infect Dis 2003;36(11):1362-1368.
107. Whalley P., Bacteriuria of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1967;97(5):723-738.
108. Escobar-Padilla B., Gordillo-Lara L.D., Martínez-Puon H., Risk factors associated with preterm birth in a second level hospital. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2017;55(4):424-428.
109. European Confederation of Laboratory Medicine, European urinalysis guidelines. Scand J Clin Lab Invest Suppl 2000;231:1-86.
110. Andriole V.T., Patterson T.F., Epidemiology, natural history, and management of urinary tract infections in pregnancy. Med Clin North Am 1991;75(2):359-373.
111. Matuszkiewicz-Rowińska J., Małyszko J., Wieliczko M., Urinary tract infections in pregnancy: old and new unresolved diagnostic and therapeutic problems. Arch Med Sci 2015;11(1):67-77.
112. Crider K.S., Cleves M.A., Reefhuis J., Berry R.J., Hobbs C.A., Hu D.J., Antibacterial medication use during pregnancy and risk of birth defects: National Birth Defects Prevention Study. Arch Pediatr Adolesc Med 2009;163(11):978-985.
113. Public Health England, Managing common infections: guidance for primary care. Gov UK. 2017; https://www.gov.uk/government/publications/managing-common-infections-guidance-for-primary-care; accesat Iun 2017.
114. Smaill F., Vazquez J.C., Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2007;(2):CD000490.
115. Larsen H., Nielsen G.L., Schønheyder H.C., Olesen C., Sørensen H.T., Birth outcome following maternal use of fluoroquinolones. Int J Antimicrob Agents 2001;18(3):259-262.
116. Hooton T.M., Gupta K., Urinary tract infections and asymptomatic bacteriuria in pregnancy. UpToDate. 2011; https://www.uptodate.com/contents/urinary-tract-infections-and-asymptomatic-bacteriuria-in-pregnancy; accesat Iun 2017.
117. Vazquez J.C., Villar J., Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2000;(3):CD002256.
118. Pfau A., Sacks T.G., Effective prophylaxis for recurrent urinary tract infections during pregnancy. Clin Infect Dis 1992;14(4):810-814.
119. Millar L.K., Wing D.A., Paul R.H., Grimes D.A., Outpatient treatment of pyelonephritis in pregnancy: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 1995;86(4 Pt 1):560-564.
120. Tenke P., Kovacs B., Bjerklund Johansen T.E., Matsumoto T., Tambyah P.A., Naber K.G., European and Asian guidelines on management and prevention of catheter-associated urinary tract infections. Int J Antimicrob Agents 2008;31(Suppl. 1):S68-S78.
121. Naber K.G., Schaeffer A.J., Heyns C.F., Matsumoto T., Shoskes D.A., Bjerklund Johansen T.E., Urogenital Infections. European Association of Urology - International Consultation on Urological Diseases. 2010, http://www.icud.info/PDFs/ICUD%20Urogenital%20Infections.pdf; accesat Iun 2017.
122. Coque T.M., Baquero F., Canton R., Increasing prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae in Europe. Euro Surveill 2008;13(47).

123. Meier S., Weber R., Zbinden R., Ruef C., Hasse B., Extended-spectrum β-lactamase-producing Gram-negative pathogens in community-acquired urinary tract infections: an increasing challenge for antimicrobial therapy. Infection 2011;39(4):333-340.
124. Dethlefsen L., Huse S., Sogin M.L., Relman D.A., The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. PLoS Biol 2008;6(11):e280.
125. Trautner B.W., Gupta K., The advantages of second best: comment on "Lactobacilli vs antibiotics to prevent urinary tract infections". Arch Intern Med 2012;172(9):712-714.
126. Sundén F., Håkansson L., Ljunggren E., Wullt B., Escherichia coli 83972 bacteriuria protects against recurrent lower urinary tract infections in patients with incomplete bladder emptying. J Urol 2010;184(1):179-185.
127. Chibeu A.A., Lingohr E.J.E., Masson L.L., Manges A.A., Harel J.J., Ackermann H.-W.H., Kropinski A.M.A., Boerlin P.P., Bacteriophages with the ability to degrade uropathogenic Escherichia coli biofilms. Viruses 2012;4(4):471-487.
128. Brumbaugh A.R., Mobley H.L., Preventing urinary tract infection: progress toward an effective Escherichia coli vaccine. Expert Rev Vaccines 2012;11(6):663-676.
129. Säemann M.D., Weichhart T., Zeyda M., Staffler G., Schunn M., Stuhlmeier K.M., Sobanov Y., Stulnig T.M., Akira S., von Gabain A., von Ahsen U., Hörl W.H., Zlabinger G.J., Tamm-Horsfall glycoprotein links innate immune cell activation with adaptive immunity via a Toll-like receptor-4-dependent mechanism. J Clin Invest 2005;115(2):468-475.
130. Saint S., Clinical and economic consequences of nosocomial catheter-related bacteriuria. Am J Infect Control 2000; 28(1):68-75.
131. Kosikowska P., Berlicki Ł., Urease inhibitors as potential drugs for gastric and urinary tract infections: a patent review. Expert Opin Ther Pat 2011;21(6):945-957.
132. Hertting O., Holm Å., Lüthje P., Brauner H., Dyrdak R., Jonasson A.F., Wiklund P., Chromek M., Brauner A., Vitamin D induction of the human antimicrobial Peptide cathelicidin in the urinary bladder. PLoS One 2010;5(12):e15580.
133. Youssef D.A., Ranasinghe T., Grant W.B., Peiris A.N., Vitamin D's potential to reduce the risk of hospital-acquired infections. Dermatoendocrinol 2012;4(2):167-175.

PROSTATITELE

Petrişor Geavlete, Dragoş Georgescu, Bogdan Geavlete

Definiție. Din punct de vedere clinic, în cadrul patologiei prostatice, sub denumirea de prostatite sunt incluse o serie de afecțiuni ce au în comun simptomatologia de tract urinar inferior, prezența inflamației și a durerii la nivelul prostatei. Astfel, termenul de prostatită definește atât prostatitele bacteriene, acute sau cronice, cât și cazurile cu sindrom dureros pelvin cronic care au o etiologie multifactorială și, de cele mai multe ori, neprecizată (Grabe M., 2013).

Anatomopatologic, prostatita reprezintă infiltrația parenchimului prostatic (glandulară, periglandulară, stromală) având caracter focal [Fig. 1], multifocal sau difuz [Fig. 2], cu celule inflamatorii (neutrofile, mononucleare, eozinofile) (Krieger J.N., 1991).

Fig. 1. Infiltrat inflamator focal periglandular gradul 3, cu distrucții tisulare.

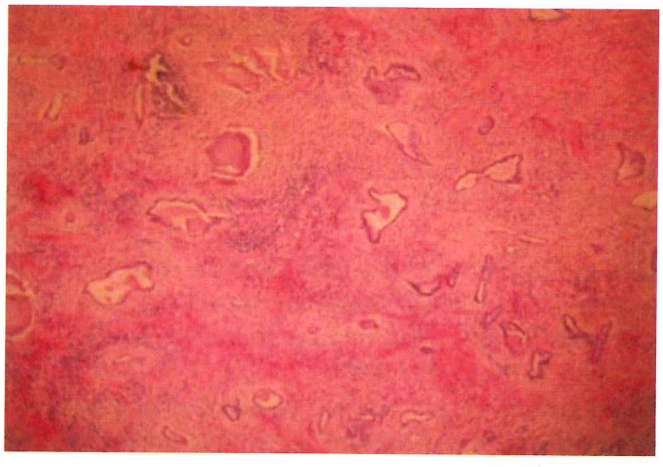


Fig. 2. Infiltrat inflamator difuz și focal interstițial.

Prostatita bacteriană constituie o entitate patologică diagnosticată clinic și prin evidențierea infecției și inflamației localizate la nivelul prostatei. În funcție de durata simptomatologiei, prostatita poate fi acută sau, în situația în care afecțiunea persistă mai mult de 3 luni, cronică.

Ghidul Asociației Europene de Urologie (Grabe M., 2013) recomandă utilizarea clasificării propuse de „The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases" (NIDDK) al „National Institutes of Health" (NIH) (Krieger J.N., 1999), care face o diferențiere clară între prostatita bacteriană, sindromul dureros pelvin cronic și procesele inflamatorii asimptomatice.

Prostatita acută are o incidență redusă și se manifestă ca o infecție de tract urinar inferior la bărbat. Deși este mult mai rară decât prostatita cronică, aceasta este mult mai ușor de diagnosticat, tabloul clinic fiind tipic afecțiunii.

Epidemiologie. Prostatita reprezintă cea mai frecventă afecțiune urologică la bărbații cu vârsta sub 50 de ani și cea de-a treia pentru cei peste această vârstă, după hiperplazia benignă de prostată și cancerul prostatic (Collins M.M., 1998).

Datele privind prevalența prostatitelor au evidențiat rezultate variabile în diferite arii geografice (Nickel J.C., 2007). Studiile epidemiologice efectuate în ultimii ani au constatat faptul că prostatitele reprezintă una din problemele majore de sănătate publică din sfera urologică, afectând până la 10-14% din bărbați, indiferent de vârstă sau origine etnică, consultațiile pentru prostatită cronică reprezentând circa 8% din totalul consultațiilor urologice (Nickel J.C., 2007).

Deși, clasic, prostatitele au fost considerate afecțiuni ce survin cu precădere la tineri, datele epidemiologice au arătat că ele pot apărea la orice vârstă, inclusiv la pacienții cu hiperplazie benignă de prostată sau cancer prostatic, care, în majoritatea cazurilor, au peste 50 de ani. Astfel, un studiu efectuat de Nickel și colaboratorii nu a evidențiat o diferență semnificativă în ceea ce privește prevalența prostatitei la bărbații mai tineri de 50 de ani (11,5%) față de cei peste această vârstă (8,5%) (Nickel J.C., 2001).

Prostatita cronică implică costuri semnificative pentru sistemele de sănătate (Calhoun E.A., 2004), un factor important care trebuie avut în vedere în evaluarea incidenței și managementului acestei patologii.

Etiologie. Cei mai frecvenți agenți etiologici ai prostatitei bacteriene sunt reprezentați de germenii Gram negativi din familia Enterobacteriaceae, în special *Escherichia coli* (Schneider H., 2003). Alți agenți etiologici implicați mai frecvent sunt reprezentați de *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis, Enterococcus faecalis, Pseudomonas aeruginosa, Serratia.* Semnificația patologică a stafilococilor, streptococilor, Corynebacterium spp., Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum, Mycobacterium hominis nu este bine precizată. Majoritatea infecțiilor prostatice implică un singur microorganism, dar în unele cazuri pot fi detectate 2 sau 3 tulpini bacteriene.

Dintre germenii Gram pozitivi, enterococii sunt responsabili pentru 5-10% din infecțiile prostatice (Bergman B., 1994).

Germenii anaerobi sau bacteriile Gram pozitive, cu excepția enterococilor, determină arareori prostatite bacteriene.

La pacienții imunocompromiși sau la cei cu infecție cu HIV, prostatita poate fi determinată și de alți germeni: Mycobacterium tubercu-

losis, Candida spp., sau patogeni rari, precum Coccidioides immitis, Blastomyces dermatitidis sau Histoplasma capsulatum (Naber K.G., 1999). Infecția cu Neisseria gonorrhea trebuie suspectată la pacienții tineri activi sexual.

Agentul patogen în cazul prostatitei cronice poate fi detectat prin metodele clasice doar în 5-10% din cazuri (Weidner W., 1991). O explicație ar putea fi faptul că tehnicile de cultură a microorganismelor implicate în etiologia prostatitelor prezintă numeroase limitări. Germenii pot fi agregați la nivelul biofilmului aderent la pereții ductelor prostatice sau în canale obstruate. Astfel, Nickel (Nickel J.C., 1993) a evidențiat faptul că 60% din pacienții cu prostatită cronică bacteriană care au urmat tratament antibiotic adecvat și la care examenul secreției prostatice a devenit steril au continuat să prezinte simptomatologie, iar examenul bacteriologic al probelor recoltate prin biopsie prostatică transperineală a demonstrat prezența unor germeni similari cu cei inițiali. Similar, Berger a constatat că, la pacienții la care examenul secreției prostatice a evidențiat prezența inflamației, există o probabilitate crescută de a izola germeni, de a avea culturi pozitive pentru anaerobi, un număr mai mare de bacterii sau mai multe specii izolate după biopsia prostatică transperineală decât la pacienții fără semne inflamatorii în secreție (Berger, 1997).

În cazul sindromului dureros cronic inflamator s-a emis ipoteza că inflamația cronică și durerea pelvină ar putea fi cauzate de dezechilibrul produs între citokinele proinflamatorii (IL-8, IL-2) și antiinflamatorii din prostată (IL-10) (Miller L.J., 2002).

Pe baza unor studii experimentale pe animale, Donadio și Depiante-Depaoli au dedus că prostatita cronică abacteriană ar putea avea, parțial, un mecanism imun (Donadio A.C., 1997). Această teorie este susținută de modificările inflamatorii din ser (concentrația complementului și a interleukinelor) și ejaculat (concentrația interleukinelor), coroborate cu testele imunohistochimice (prezența în număr mare a celulelor T și absența celulelor B) (John H., 2001).

De asemenea, s-a sugerat o posibilă etiologie autoimună pentru sindromul dureros pelvin cronic (John H., 2001). Etiologia autoimună poate fi cauză primară a simptomelor sau poate apărea ca o consecință a infecției bacteriene prostatice.

Patogenie. Există mai multe teorii asupra patogeniei prostatitei acute, incluzând refluxul urinar, ascensionarea unui proces infecțios uretral, invazia bacteriană directă sau pe cale limfatică de la nivelul rectului ori infecția diseminată pe cale hematogenă.

Cea mai acceptată este teoria refluxului intraprostatic. Urina infectată refluează la nivelul ductelor ejaculatoare și a canalelor prostatice care se deschid în uretra posterioară. Poziția mai orizontală a ducte-

lor prostatice din zona periferică față de celelalte canale prostatice favorizează refluxul intraprostatic, astfel încât majoritatea infecțiilor afectează această zonă.

La bărbații tineri prostatita poate apărea prin ascensionarea infecției uretrale după un act sexual. Inocularea poate surveni după intercurse anale neprotejate, instrumentare uretrală sau cateterizare prelungită. Alți factori de risc includ fimoza, anumite grupe sanguine (Lomberg H., 1986), epididimita acută, intervențiile chirurgicale endoscopice transuretrale, modificarea secreției prostatice etc.

Pe lângă procesele infecțioase, în patogenia prostatitei cronice bacteriene și a sindromului dureros pelvin cronic mai pot fi implicate: refluxul ductal intraprostatic, tulburări de micțiune, tulburări autoimune, tulburări neuromusculare, factori chimici (urina sau metaboliții urinari, acidul uric), cistita interstițială.

Clasificare. Pe baza criteriilor de diagnostic stabilite de Meares și Stamey în 1968 (Meares E.M., 1968) (proba celor 4 pahare), Drach a propus în 1978 o clasificare a prostatitelor larg utilizată în următorii 20 de ani (Schaeffer A.J., 2002):

- prostatita acută bacteriană (inflamația prostatică acută cu debut brusc și manifestări clinice zgomotoase);
- prostatita cronică bacteriană (inflamația cronică a prostatei, produsă de germeni izolați în secreția prostatică și/sau urină);
- prostatita cronică abacteriană (inflamația cronică a prostatei fără a se putea izola din secreția prostatică și urină agentul etiologic);
- prostatodinia (dureri pelviabdominale fără inflamația prostatei și fără identificarea în secreția prostatică și/sau urină a agentului etiologic).

Acest sistem de clasificare nu răspunde în mod adecvat tuturor problemelor de diagnostic. Etiologia prostatitelor nonbacteriene rămâne neelucidată. Pe de altă parte, s-a evidențiat faptul că prostatitele abacteriene pot fi secundare unor microorganisme nonuropatogene sau criptice. În aceste cazuri, termenul de prostatită abacteriană nu reflectă realitatea (Geavlete, 2003).

Pe de altă parte, termenul de prostatodinie a reprezentat întotdeauna o sursă de confuzii.

În încercarea de a elimina aceste probleme și de a realiza o împărțire pe criterii obiective a prostatitelor „The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases" (NIDDK) al „National Institutes of Health" (NIH) (Krieger J.N., 1999) a propus o clasificare a prostatitelor în 4 tipuri. Aceasta se concentrează pe aspectele clinice și de diagnostic ale prostatitelor cronice, stând la baza cercetărilor efectuate recent în acest domeniu.

Tip I – Prostatita bacteriană acută.

Tip II – Prostatita bacteriană cronică.

Tip III – Prostatita cronică abacteriană – sindrom dureros pelvin cronic cu 2 subtipuri:

- A – sindrom dureros pelvin cronic inflamator;
- B – sindrom dureros pelvin cronic noninflamator.

Tip IV – Prostatita inflamatorie asimptomatică.

Includerea prezenței leucocitelor în ejaculat ca parte a acestei noi clasificări a sindromului dureros pelvin cronic a condus la reclasificarea în grupa IIIA a unui număr dublu din pacienții clasificați de Drach cu prostatită abacteriană (Krieger J.N., 2000).

Manifestări clinice. Istoricul pacienților cu prostatită este foarte important pentru o caracterizare corectă a afecțiunii. O atenție specială trebuie acordată localizării, severității, frecvenței și duratei durerii, simptomatologiei obstructive sau iritative de tract urinar inferior, semnelor asociate (febră), precum și impactului acestora asupra calității vieții (Nickel, 2011).

Prostatita acută bacteriană debutează, în mod tipic, cu frison, febră, stare generală alterată, disurie, polakiurie, micțiuni imperioase, durere perineală sau retenție de urină. Uneori poate apărea hematurie. Ea poate surveni ca o complicație a instrumentării uretrale (cistoscopie, sondaj uretrovezical, dilatație uretrală).

Tușeul rectal, atunci când este posibil, accentuează durerea perineală și declanșează un spasm al sfincterului anal. Prostata este foarte sensibilă la palpare, mărită de volum, de consistență redusă, dar în tensiune. Încercarea de a comprima prostata, în scopul obținerii unei secreții prostatice, nu numai că nu este necesară, dar este chiar dăunătoare pentru pacient. Un masaj prostatic practicat la acești pacienți poate produce diseminare vasculară, accentuarea fenomenelor de șoc toxico-septic și evoluție, în cazurile netratate, spre insuficiență multiplă de organ, cu prognostic infaust.

Pentru bolnavii cu prostatită cronică bacteriană, caracteristică este prezența infecțiilor recurente ale tractului urinar. Mulți dintre acești pacienți sunt asimptomatici între episoadele infecțioase, în timp ce alții au o simptomatologie urinară joasă nespecifică, însoțită de dureri perineale sau pelvine, cu intensități variabile.

Simptomatologia predominantă în prostatita bacteriană și sindromul dureros pelvin cronic este reprezentată de durere și simptomatologia obstructivă sau iritativă de tract urinar inferior (Zermann D.H., 1999; Alexander R.B., 1998; Alexander R.B., 1996), la care se pot adăuga disfuncții sexuale, în special durere la ejaculare (Nickel, 2011).

Durerea este localizată la nivelul perineului (46%), scrotului și testiculelor (39%), penisului (6%) sau în zona hipogastrică (6%) (Zermann D.H., 1999).

Simptomatologia de tract urinar inferior include polakiuria, disuria, alguria, imperiozitatea micțională etc.

Protocolul de investigații. Protocolul de investigații prezintă particularități în funcție de tipul de prostatită, conform clasificării NIH.

Prostatita acută. În cazul prostatitei acute protocolul include examenul fizic, examenul sumar de urină și urocultura, alături de explorări imagistice reprezentate de ecografia transrectală sau tomografia computerizată. Examenul clinic trebuie să evalueze abdomenul, organele genitale externe, perineul și prostata. Masajul prostatic este contraindicat.

Examinarea imagistică inițială a prostatei nu este necesară. Ecografia transrectală [Fig. 3] sau tomografia computerizată se impun în cazul pacienților cu prostatită acută bacteriană refractară la tratamentul inițial, pentru a exclude eventualele abcese prostatice. Ecografia pelvină este necesară la pacienții cu prostatită acută cu simptome obstructive severe sau semne de retenție urinară.

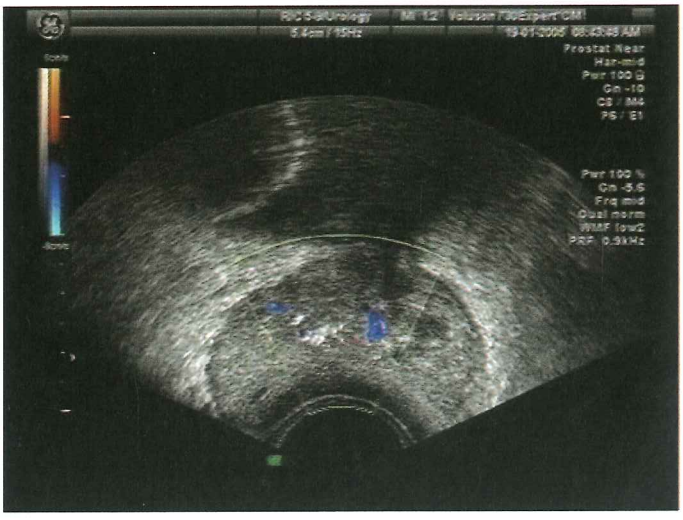


Fig. 3. Ecografie transrectală cu examen Doppler evidențiind hipervascularizația zonelor inflamatorii.

Determinarea PSA-lui nu este utilă, valorile crescute ale acestuia ca urmare a procesului inflamator putând conduce la confuzii.

Prostatita cronică. *Examenul clinic* trebuie să includă, similar evaluării din prostatita acută, examinarea abdomenului, organelor genitale externe, a perineului și a prostatei, precum și a planșeului pelvin.

Examenul urinei și al secreției prostatice sunt obligatorii la pacienții cu prostatită cronică. Recoltarea se realizează după o tehnică descrisă de Meares și Stamey (Meares E.M., 1968).

Recoltarea inițială a urinei se face în 2 recipiente, unul pentru jetul inițial și altul pentru urina de la mijlocul jetului. În cel de-al treilea recipient se recoltează secreție prostatică obținută după masajul prostatic (EPS = expressed prostatic secretion), iar în cel de-al patrulea urina de după masaj prostatic (VB3 = voided bladder urine 3 – urină după masajul prostatic).

La acești pacienți, uneori, pentru confirmarea diagnosticului de prostatită cronică bacteriană este necesară repetarea testului.

Principalul element pentru diagnosticul pozitiv al inflamației prostatice este reprezentat de numărul crescut de leucocite în secreția prostatică.

De asemenea, pacienții cu prostatită pot prezenta creșterea pH-ului, a LDH și a imunoglobulinelor (Nadler R.B., 2000). În secreția prostatică exprimată pot fi identificate citokine, IL-1β, TNF-α, iar în ejaculat complement C3, ceruloplasmină sau PMN elastaze. Aceste determinări nu sunt necesare în cadrul evaluării diagnostice de rutină (Blenk H., 1991).

Spermocultura are indicații limitate, nefiind utilă pentru identificarea pacienților cu prostatită cronică bacteriană, cu excepția cazurilor în care sunt decelați germeni similari celor care au determinat infecții urinare recurente.

Explorările imagistice au o valoare redusă, ecografia transrectală neaducând date semnificative pentru diagnosticul diferențial între diferitele tipuri de prostatită cronică, fiind astfel o investigație opțională.

Nici *evaluarea urodinamică* nu este necesară pentru clasificarea prostatitelor, dar poate fi utilă pentru a confirma prezența obstrucției și eventuala suferință vezicală asociată.

Pentru depistarea microorganismelor care pot fi dificil de evidențiat pe culturi, s-a propus efectuarea *biopsiei prostatice* pe cale transperineală. Deși rezultatele obținute au putut identifica prezența bacteriilor la circa 36% din bărbații cu sindrom inflamator cronic, aceste date nu sunt diferite față de cele obținute la bărbații asimptomatici. De aceea, această investigație nu este recomandată de rutină în cadrul protocolului de evaluare a pacienților cu prostatită cronică (Lee J.C., 2003).

Totuși, modificările histologice inflamatorii sunt diagnosticate frecvent pe biopsiile efectuate pentru suspiciune de cancer de prostată. Dacă acești pacienți sunt asimptomatici, ei sunt clasificați cu prostatită cronică tip IV (prostatită asimptomatică).

Alte investigații

Determinarea PSA-ului nu are implicații asupra diagnosticului și terapiei pacienților cu sindrom dureros pelvin cronic. Valorile sale cresc atât în prostatita simptomatică, cât și în cea asimptomatică. La pacienții cu

valori crescute ale PSA și inflamație prostatică, în 50% din cazuri PSA-ul se va normaliza după 4 săptămâni de tratament antibiotic (Bozeman C.B., 2002).

Cu toate că ecografia transrectală nu reprezintă un element util în diagnosticul și clasificarea prostatitelor (Doble A., 1989), ea poate deveni necesară pentru a evidenția prezența abceselor prostatice, a calcificărilor intraparenchimatoase sau dilatația veziculelor seminale.

Evaluarea endoscopică [Fig. 4] nu este o investigație de rutină. Uretrocistoscopia poate fi indicată în cazuri selecționate, la pacienți cu simptomatologie obstructivă refractară la tratamentul medicamentos, cu hematurie, sau atunci când se suspicionează o altă afecțiune de tract urinar inferior. [Fig. 5]

Datele acumulate în literatură subliniază faptul că parametrii psihosociali au un impact semnificativ asupra simptomatologiei și rezultatelor tratamentului, fapt care impune și o evaluare a acestor elemente.

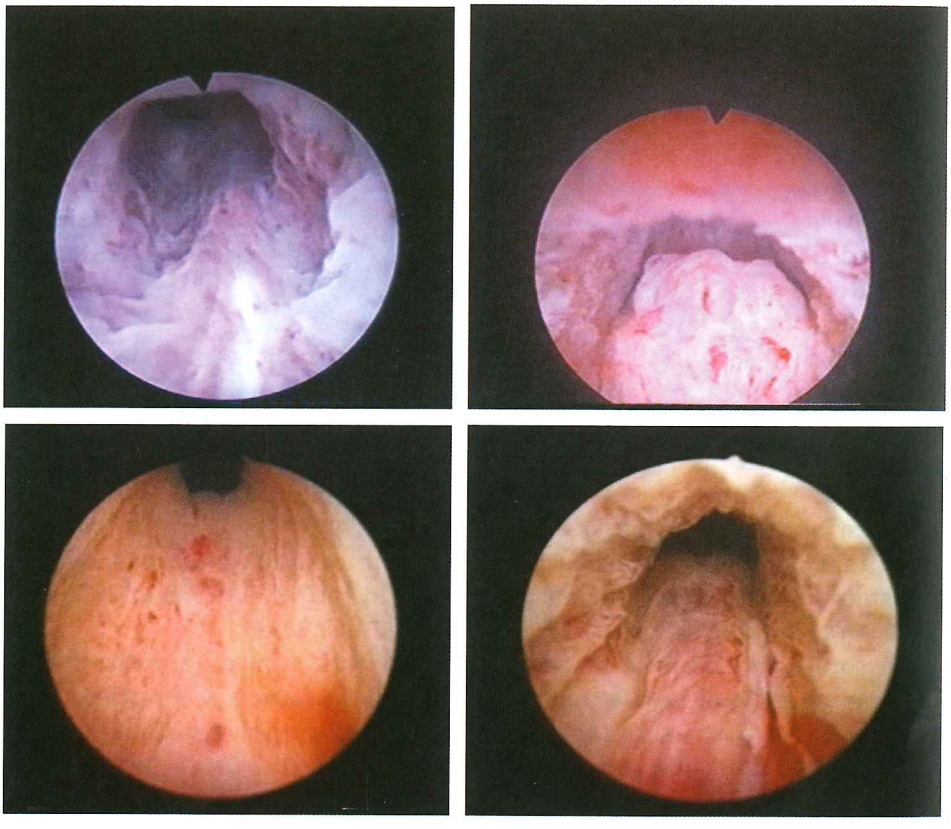


Fig. 4. Aspecte inflamatorii ale uretrei posterioare decelate la uretrocistoscopie.

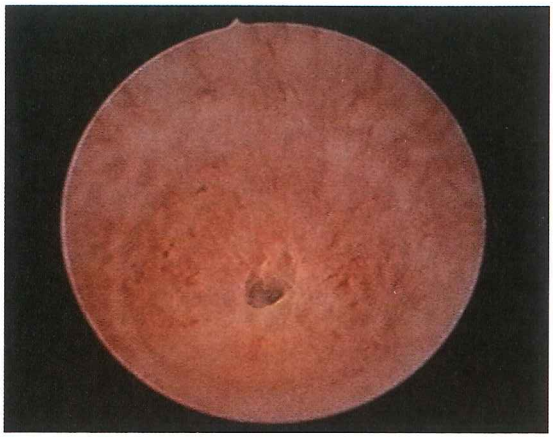


Fig. 5. Strictură ureterală punctiformă – aspect uretrocistoscopic.

Prostatita inflamatorie asimptomatică. Deși studii recente au evidențiat faptul că această entitate patologică poate avea o semnificație biologică, nu există date care să confirme un impact clinic care să justifice efectuarea unor investigații specifice (Nickel, 2011).

Tratament:

Prostatita acută. Prostatita acută necesită administrarea parenterală de doze mari de antibiotice bactericide. Astfel, pot fi utilizate peniciline cu spectru larg, cefalosporine de generația a III-a sau fluorochinolone. În cadrul terapiei inițiale acestea pot fi asociate cu aminoglicozide. Durata tratamentului parenteral este dependentă de reducerea febrei și normalizarea probelor inflamatorii (conform Ghidului Asociației Europene de Urologie) (Grabe M., 2013). Ulterior se recomandă administrarea de antibiotice pe cale orală pentru 2-4 săptămâni (Schaeffer A.J., 2002).

Cazurile mai puțin severe pot fi tratate cu fluorochinolone administrate oral pe o perioadă de 10 zile (Schaeffer A.J., 1999).

La pacientul cu prostatită acută se poate impune drenajul urinar prin cistostomie suprapubiană.

Ghidul Asociației Europene de Urologie recomandă evitarea tratamentului chirurgical la pacienții cu prostatită acută, cu excepția drenajului abcesului prostatic. Modalitatea de elecție este reprezentată de evacuarea prin rezecție transuretrală [Fig. 6], dar aceasta poate fi realizată și transrectal sau transperineal.

Antiinflamatoriile nesterioidiene pot fi utilizate pentru ameliorarea simptomatologiei, în special a febrei. Alfablocantele sunt necesare la pacienții cu tulburări de urinare moderate sau severe, pentru atenuarea simptomatologiei și reducerea riscului retenției de urină (Neal D.E. Jr., 1999; Nickel, 2011).

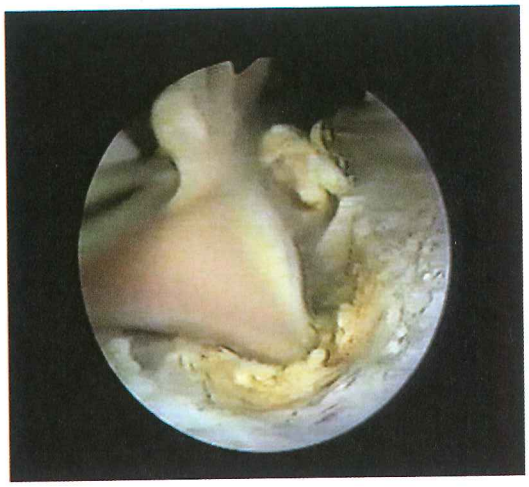


Fig. 6. Drenajul endoscopic prin rezecție transuretrală a unui abces prostatic.

La bolnavii cu semne de urosepsis (hiperpirexie, vărsături, deshidratare severă, tahicardie, tahipnee, hipotensiune) se recomandă internarea. De asemenea, aceasta se impune la pacienții cu risc crescut (diabetici, imunosupresați, vârstnici) sau la cei cu tulburări de micțiune severe (Nickel, 2011).

Prostatita cronică. Tratamentul prostatitei cronice nu este bine cuantificat, Ghidul Asociației Europene de Urologie nemenționând un algoritm specific, probabil datorită faptului că sindromul dureros pelvin cronic reprezintă un grup heterogen de boli, rezultatele diferitelor alternative terapeutice fiind nesigure (Grabe M., 2013).

Totuși, progresele recente în ceea ce privește clasificarea prostatitelor, precum și utilizarea unor metode moderne de evaluare, inclusiv cu elemente de biologie moleculară ar putea conduce la o sistematizare mai adecvată a metodelor terapeutice.

Antibioterapia

Administrarea antibioticelor la pacienții cu sindrom dureros pelvin cronic inflamator este justificată de posibilitatea existenței unei infecții bacteriene care nu a putut fi detectată prin investigațiile de rutină (Krieger J.N., 1996; Krieger J.N., 2000). Numeroase studii clinice au evidențiat efectul favorabil al tratamentului antibiotic la pacienții cu sindrom dureros cronic pelvin inflamator (de la Rosette J.J., 1993; Ohkawa M., 1993).

Astfel, în prostatitele cronice bacteriene sau când există suspiciunea infecției la pacienții cu sindrom dureros pelvin cronic, se recomandă administrarea orală timp de 2 săptămâni de fluorochinolone. După acest interval pacientul trebuie reevaluat. În cazul în care culturile inițiale sunt pozitive sau evoluția pacientului sub tratament a fost favorabilă, se reco-

mandă continuarea antibioterapiei pentru o perioadă totală de 4-6 săptămâni (Grabe M., 2013).

Fluorochinolonele sunt considerate medicamente de elecție datorită proprietăților farmacocinetice favorabile (Bjerklund Johansen T.E., 1998). Acestea au un bun profil de siguranță, sunt active împotriva germenilor Gram negativi, inclusiv Pseudomonas aeruginosa. Levofloxacin poate fi folosit pentru infecțiile cu germeni Gram pozitivi și ale patogenilor atipici, incluzând Chlamydia trachomatis și mycoplasmele.

Tratamentul se efectuează cu doze relativ ridicate, administrarea orală fiind de preferat.

În cazul în care au fost depistate, sau există suspiciunea unor germeni intracelulari, se recomandă tratamentul cu eritromicină sau tetraciclină (Bjerklund Johansen T.E., 1998; Ohkawa M., 1993).

Rata de succes a tratamentului cu trimetoprim este de 30-40%, în timp ce în cazul utilizării fluorochinolonelor, aceasta este de 60-90%.

Tratamentul recidivelor se poate face prin antibioterapie pentru 3 luni. În cazul eșecului acesteia se poate lua în considerare un tratament cu doze mici, supresive de antibiotic (trimetoprim, ciprofloxacin 250 mg, ofloxacin 200 mg).

Persistența infecțiilor se explică prin faptul că antibioticele nu pătrund în prostată fără a exista un mecanism de transport activ care să asigure pătrunderea antibioticelor în ductele prostatice. Un alt factor inhibitor este reprezentat de aciditatea lichidului prostatic, în comparație cu plasma, fapt care creează un gradient de pH care inhibă difuzia antibioticelor acide în lichidul prostatic.

Injectarea intraprostatică de antibiotice nu a fost evaluată în cadrul unor studii controlate și poate fi indicată doar în situația în care terapia antibiotică orală nu a fost eficientă pentru controlul infecției (Mayersak J.S.,1998; Jiménez-Cruz J.F., 1988).

Tratamentul cu alfablocante

Studiile urodinamice au demonstrat o creștere a presiunii de închidere uretrală la pacienții cu prostatită cronică (Schaeffer A.J., 1999). Tratamentul combinat cu antibiotice și α-blocante determină efecte mai bune decât monoterapia antibiotică la pacienții cu sindrom dureros pelvin cronic inflamator (tipul IIIA + B din clasificarea NIH) (Barbalias G.A., 1998), fiind preferat de majoritatea urologilor.

Alte modalități terapeutice în sindromul dureros pelvin cronic

Datorită originii multifactoriale a acestei entități patologice, rezultatele studiilor randomizate folosind diferiți agenți terapeutici au condus la rezultate neconcludente. De aceea s-a propus individualizarea tratamentului în funcție de fenotipul pacienților (Nickel J.C., 2003).

De asemenea, eșecul strategiilor monoterapeutice (Nickel J.C., 2004) face ca majoritatea pacienților să necesite terapii multimodale, adaptate în funcție de simptomele dominante și comorbiditățile pacienților.

Tratamentul sindromului dureros pelvin cronic este empiric, medicamentos sau folosind terapii fizice.

Tratamentul cu antiinflamatorii a condus la rezultate moderate, fiind necesare studii mai ample pentru confirmarea eficienței. Suplimentar, efectele secundare administrării pe termen lung a acestora trebuie avute în vedere atunci când se stabilește protocolul terapeutic (Grabe M., 2013).

În ceea ce privește *fitoterapia*, studiile au demonstrat rezultate favorabile ale administrării unor extracte de polen, în special asupra durerii. Quercetinul, un bioflavonoid cu efect antioxidant și antiinflamator, a condus la o ameliorare semnificativă a scorurilor simptomatice (Shoskes D.A., 1999).

O meta-analiză publicată recent a evidențiat o ameliorare semnificativă a scorurilor durerii la pacienții care au beneficiat de fitoterapie (Anothaisintawee T., 2011).

De asemenea, dozele crescute de pentosan sulfat pot conduce la ameliorarea simptomatologiei la acești pacienți.

Terapiile fizice incluzând tratamentul cu unde de șoc extracorporeale pe zona perineală, electroacupunctura, stimularea nervului tibial posterior pot fi utilizate, având grad de recomandare B, conform Ghidului Asociației Europene de Urologie.

La pacienții cu prostatită cronică cu disconfort sever s-a constatat un efect favorabil al rezecției endoscopice (TURP) sau al TUNA (transurethral needle ablation) (Darenkov A.F., 1989; Lee K.C., 2002).

Rezultatele prostatoveziculectomiei pentru sindromul dureros pelvin cronic nu au fost satisfăcătoare (Frazier H.A., 1992).

Alte terapii, incluzând injectarea periuretrală cu toxină botulinică A, administrarea de allopurinol, miorelaxantele nu au condus la rezultate care să recomande utilizarea lor în practică.

Recomandările Ghidului Asociației Europene de Urologie sunt cuprinse în tabelul I.

TABELUL I Recomandările Ghidului Asociației Europene de Urologie privind tratamentul sindromului dureros pelvin cronic

Grad A	α-blocante, atunci când durata simptomelor este mai mică de un an
	antibioterapie pentru 6 săptămâni atunci când durata simptomelor este mai mică de un an
	doze crescute de pentosan sulfat
Grad B	antiinflamatorii nonsteroidiene cu precauții legate de administrarea pe termen lung
	fitoterapia
	tratamentul cu unde de șoc extracorporeale pe zona perineală
	electroacupunctura
	stimularea percutanată a nervului tibial
	psihoterapia

Prognostic și complicații. Prognosticul pacienților cu prostatită acută care răspund la tratamentul antibiotic inițial este foarte bun. Reducerea fertilității a fost descrisă în cazul inoculărilor bacteriene masive. Astfel, reducerea viabilității spermatozoizilor prin reducerea motilității și aglutinare au fost constatate pe probele care au o concentrație bacteriană mai mare de 10^6 CFU.

Abcesul prostatic este o complicație rară care survine mai ales la pacienții imunocompromiși, diabetici sau după instrumentări uretrale ori cateterizări prelungite, precum și la pacienții dializați (Geavlete P., 2003). Bacteriile coliforme, în special E. coli, sunt răspunzătoare pentru peste 70% din aceste cazuri.

Apariția abcesului poate fi sugerată de accentuarea simptomatologiei după un răspuns inițial pozitiv al prostatitei acute bacteriene sau de dezvoltarea unor mase fluctuante în interiorul prostatei.

Alte complicații includ evoluția către prostatită cronică, septicemie, pielonefrită sau epididimită.

Tratamentul antibacterian pe termen lung la pacienții cu prostatită cronică bacteriană conduce la vindecare în 60-80% din cazuri.

BIBLIOGRAFIE

1. Alexander R.B., Ponniah S., Hasday J., Hebel J.R., Elevated levels of proinflammatory cytokines in the semen of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Urology 1998;52(5):744-9.
2. Alexander R.B., Trissel D., Chronic prostatitis: results of an Internet survey. Urology 1996;48(4):568-74.
3. Anothaisintawee T., Attia J., Nickel J.C., Thammakraisorn S., Numthavaj P., McEvoy M., Thakkinstian A., Management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a systematic review and network meta-analysis. JAMA 2011;305(1):78-86.
4. Barbalias G.A., Nikiforidis G., Liatsikos E.N., Alpha-blockers for the treatment of chronic prostatitis in combination with antibiotics. J Urol 1998;159(3):883-7.
5. Berger R.E., Krieger J.N., Rothman I., Muller C.H., Hillier S.L., Bacteria in the prostate tissue of men with idiopathic prostatic inflammation. J Urol 1997;157(3):863-5.
6. Bergman B., On the relevance of gram-positive bacteria in prostatitis. Infection 1994;22(Suppl. 1):S22.
7. Bjerklund Johansen T.E., Grüneberg R.N., Guibert J., Hofstetter A., Lobel B., Naber K.G., Palou Redorta J., van Cangh P.J., The role of antibiotics in the treatment of chronic prostatitis: a consensus statement. Eur Urol 1998;34(6):457-66.
8. Blenk H., Hofstetter A., Complement C3, coeruloplasmin and PMN-elastase in the ejaculate in chronic prostato-adnexitis and their diagnostic value. Infection 1991;19(Suppl. 3):S138-S140.
9. Bozeman C.B., Carver B.S., Eastham J.A., Venable D.D., Treatment of chronic prostatitis lowers serum prostate specific antigen. J Urol 2002;167(4):1723-6.
10. Calhoun E.A., McNaughton Collins M., Pontari M.A., O'Leary M., Leiby B.E., Landis R.J., Kusek J.W., Litwin M.S., Chronic Prostatitis Collaborative Research Network. The economic impact of chronic prostatitis. Arch Intern Med 2004;164(11):1231-6.
11. Collins M.M., Stafford R.S., O'Leary M.P., Barry M.J., How common is prostatitis? A national survey of physician visits. J Urol 1998;159(4):1224-8.
12. Darenkov A.F., Simonov V.I, Kuz'min G.E., Koshkarov I.I., Transurethral electroresection in chronic prostatitis and its complications. UrolNefrol (Mosk) 1989;(1):18-23.
13. de la Rosette J.J., Hubregtse M.R., Meuleman E.J., Stolk-Engelaar M.V., Debruyne F.M., Diagnosis and treatment of 409 patients with prostatitis syndromes. Urology 1993;41(4):301-7.

14. Doble A., Carter S.S., Ultrasonographic findings in prostatitis. Urol Clin North Am 1989;16(4):763-72.
15. Donadio A.C., Depiante-Depaoli M., Inflammatory cells and MHC class II antigens expression in prostate during time-course experimental autoimmune prostatitis development. Clin Immunol Immunopathol 1997;85(2):158-65.
16. Frazier H.A., Spalding T.H., Paulson D.F., Total prostatoseminalvesiculectomy in the treatment of debilitating perineal pain. J Urol 1992;148(2 Pt 1):409-11.
17. Geavlete P., Ambert V., Georgescu D., Ghid de diagnostic și tratament în prostatite. Asociația Română de Urologie. Consiliul Prostatei.
18. Grabe M., Bjerklund-Johansen T.E., Botto H., Wullt B., Çek M., Naber K.G., Pickard R.S., Tenke P., Wagenlehner F., Guidelines on Urological Infections. 2013; http://www.uroweb.org/gls/pdf/18_Urological%20infections_LR.pdf.
19. Jiménez-Cruz J.F., Tormo F.B., Gómez J.G., Treatment of chronic prostatitis: intraprostatic antibiotic injections under echography control. J Urol 1988;139(5):967-70.
20. John H., Barghorn A., Funke G., Sulser T., Hailemariam S., Hauri D., Joller-Jemelka H., Noninflammatory chronic pelvic pain syndrome: immunological study in blood, ejaculate and prostate tissue. Eur Urol 2001;39(1):72-8.
21. Krieger J.N., Egan K.J., Ross S.O., Jacobs R., Berger R.E., Chronic pelvic pains represent the most prominent urogenital symptoms of "chronic prostatitis". Urology 1996;48(5):715-21;discussion 721-2.
22. Krieger J.N., Egan K.J., Comprehensive evaluation and treatment of 75 men referred to chronic prostatitis clinic. Urology 1991;38(1):11-9.
23. Krieger J.N., Jacobs R.R., Ross S.O., Does the chronic prostatitis/pelvic pain syndrome differ from nonbacterial prostatitis and prostatodynia? J Urol 2000;164(5):1554-8.
24. Krieger J.N., Nyberg L. Jr., Nickel J.C., NIH consensus definition and classification of prostatitis. JAMA 1999;282(3):236-7.
25. Krieger J.N., Riley D.E., Roberts M.C., Berger R.E., Prokaryotic DNA sequences in patients with chronic idiopathic prostatitis. J Clin Microbiol 1996;34(12):3120-8
26. Krieger J.N., Riley D.E., Vesella R.L., Miner D.C., Ross S.O., Lange P.H., Bacterial DNA sequences in prostate tissue from patients with prostate cancer and chronic prostatitis. J Urol 2000;164(4):1221-8.
27. Lee J.C., Muller C.H., Rothman I., Agnew K.J., Eschenbach D., Ciol M.A., Turner J.A., Berger R.E., Prostate biopsy culture findings of men with chronic pelvic pain syndrome do not differ from those of healthy controls. J Urol 2003;169(2):584-7.
28. Lee K.C., Jung P.B., Park H.S., Whang J.H., Lee J.G., Transurethral needle ablation for chronic nonbacterial prostatitis. BJU Int 2002;89(3):226-9.
29. Litwin M.S., McNaughton-Collins M., Fowler F.J. Jr, Nickel J.C., Calhoun E.A., Pontari M.A., Alexander R.B., Farrar J.T., O'Leary M.P., The National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index: development and validation of a new outcome measure. Chronic Prostatitis Collaborative Research Network. J Urol 1999;162(2):369-75.
30. Lomberg H., Cedergren B., Leffler H., Nilsson B., Carlström A.S., Svanborg-Edén C., Influence of blood group on the availability of receptors for attachment of uropathogenic Escherichia coli. Infect Immun 1986;51(3):919-26.
31. Mayersak J.S., Transrectal ultrasonography directed intraprostatic injection of gentamycin-xylocaine in the management of the benign painful prostate syndrome. A report of a 5 year clinical study of 75 patients. Int Surg 1998;83(4):347-9.
32. Meares E.M., Stamey T.A., Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and uretritis. Invest Urol 1968;5:492-518.
33. Miller L.J., Fischer K.A., Goralnick S.J., Litt M., Burleson J.A., Albertsen P., Kreutzer D.L., Interleukin-10 levels in seminal plasma: implications for chronic prostatitis-chronic pelvic pain syndrome. J Urol 2002;167(2 Pt 1):753-6.
34. Naber K.G., Weidner W., Prostatitits, epididymitis and orchitis (Chap. 58). In Armstrong D., Cohen J. (eds.), Infectious diseases. Mosby, London, 1999.
35. Nadler R.B., Koch A.E., Calhoun E.A., Campbell P.L., Pruden D.L., Bennett C.L., Yarnold P.R., Schaeffer A.J., IL-1beta and TNF-alpha in prostatic secretions are indicators in the evaluation of men with chronic prostatitis. J Urol 2000;164(1):214-8.

36. Neal D.E. Jr., Treatment of acute prostatitis. In Nickel J.C. (ed.), Textbook of Prostatitis. Isis Medical Media, Oxford, 1999, p. 279-84.
37. Nickel J.C., Costerton J.W., Bacterial localization in antibiotic-refractory chronic bacterial prostatitis. Prostate 1993;23(2):107-14.
38. Nickel J.C., Downey J, Hunter D, Clark J., Prevalence of prostatitis-like symptoms in a population based study using the National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index. J Urol 2001;165(3):842-5.
39. Nickel J.C., Narayan P., McKay J., Doyle C., Treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome with tamsulosin: a randomized double blind trial. J Urol 2004;171(4):1594-7.
40. Nickel J.C., Pontari M., Moon T., Gittelman M., Malek G., Farrington J., Pearson J., Krupa D., Bach M., Drisko J., Rofecoxib Prostatitis Investigator Team. A randomized, placebo controlled, multicenter study to evaluate the safety and efficacy of rofecoxib in the treatment of chronic nonbacterial prostatitis. J Urol 2003;169(4):1401-5.
41. Nickel J.C., Inflammatory Conditions of the Male Genitourinary Tract: Prostatitis and Related Conditions, Orchitis, and Epididymitis. In Wein A.J. (ed.), Campbell-Walsh Urology, 9th ed. Saunders, An Imprint of Elsevier, 2007.
42. Nickel J.C., Prostatitis and Related Conditions, Orchitis, and Epididymitis. In Wein A.J., Kavoussi L.R., Novick A.C., Partin A.W., Peters C.A. (eds.). Campbell-Walsh Urology. Elsevier, Philadelphia, PA, 2011.
43. Nickel J.C., Prostatitis. Can Urol Assoc J 2011;5(5):306-15.
44. Ohkawa M., Yamaguchi K., Tokunaga S., Nakashima T., Shoda R., Antimicrobial treatment for chronic prostatitis as a means of defining the role of Ureaplasmaurealyticum. Urol Int 1993;51(3):129-32.
45. Schaeffer A.J., Datta N.S., Fowler J.E. Jr., Krieger J.N., Litwin M.S., Nadler R.B., Nickel J.C., Pontari M.A., Shoskes D.A., Zeitlin S.I., Hart C., Chronic Prostatitis Collaborative Research Network. Overview summary statement. Diagnosis and management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS). Urology 2002;60(Suppl. 6):1-4.
46. Schaeffer A.J., Prostatitis: US perspective. Int J Antimicrob Agents 1999;11(3-4):205-11.
47. Schneider H., Ludwig M., Hossain H.M., Diemer T., Weidner W., The 2001 Giessen Cohort Study on patients with prostatitis syndrome – an evaluation of inflammatory status and search for microorganisms 10 years after a first analysis. Andrologia 2003;35(5):258-62.
48. Shoskes D.A., Zeitlin S.I., Shahed A., Rajfer J., Quercetin in men with category III chronic prostatitis: a preliminary prospective, double-blind, placebo-controlled trial. Urology 1999;54(6):960-3.
49. Weidner W., Schiefer H.G., Krauss H., Jantos C., Friedrich H.J., Altmannsberger M., Chronic prostatitis: a thorough search for etiologically involved microorganisms in 1,461 patients. Infection 1991;19(Suppl. 3):S119-25.
50. Zermann D.H., Ishigooka M., Doggweiler R., Schmidt R.A., Neurourological insights into the etiology of genitourinary pain in men. J Urol 1999;161(3):903-8.

INFECȚII CU TRANSMITERE SEXUALĂ

SIFILISUL

Alexandra-Irina Butacu, George-Sorin Țiplică

Prezentare generală. Sifilisul (sinonim: lues, frenție) reprezintă o infecție sistemică determinată de bacteria *Treponema pallidum,* subspecia *pallidum,* fiind cel mai adesea transmisă pe cale sexuală. [1]. Afecțiunea este caracterizată de diferite stadii evolutive, cu manifestări clinice specifice, frecvent localizate cutanat sau mucos, întrerupte de perioade de latență. Istoria naturală completă a sifilisului netratat, evidențiată încă de la mijlocul secolului al XX-lea prin numeroase studii [2,3,4], cuprinde sifilisul primar, sifilisul secundar, sifilisul latent și sifilisul terțiar. Inocularea postnatală a Treponemei pallidum *(Tp)* constituie sifilisul dobândit, iar transmiterea Tp în timpul vieții intrauterine determină apariția sifilisului congenital. În funcție de momentul diagnosticului raportat la momentul inoculului, sifilisul dobândit se clasifică în sifilis precoce (cu subcategoriile: sifilis primar, sifilis secundar și sifilis precoce nonprimar-nonsecundar) și sifilis tardiv (sau sifilis de durată necunoscută). Conform Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), sifilisul precoce este considerat cel dobândit în ultimii 2 ani sau în ultimul an, conform Centrului European de Prevenire și Control al Bolilor (ECDC – The European Centre for Disease Prevention and Control), dar și Centrului de Prevenire și Control al Bolilor din SUA (CDC – The Center for Disease Control and Prevention), iar cel tardiv este considerat cel dobândit în urmă cu mai mult de 2 ani, conform OMS, respectiv mai mult de 1 an, conform ECDC și CDC. Sifilisul congenital este, de asemenea, clasificat în sifilis congenital precoce (diagnosticat în primii 2 ani de viață) și sifilis congenital tardiv (diagnosticat după vârsta de 2 ani). [5,6]

Diagnosticul de laborator al infecției luetice a evoluat odată cu introducerea în practică a tehnicilor moleculare de diagnostic după anul 2010. Metodele de diagnostic pot fi directe (ex., microscopie în câmp întunecat, PCR), cât și metode indirecte (teste serologice treponemice și teste serologice netreponemice). La nivelul Europei de Est, lipsa unor metode moderne de diagnostic, relaxarea monitorizării pacienților și contacților, precum și dificultăți în asigurarea accesului la tratamentul de primă intenție contribuie la persistența infecției luetice, care constituie o problemă majoră de sănătate publică. [7]

La ora actuală, tratamentul infecției luetice este standardizat, adaptat fiecărei forme clinice, cu rezultate favorabile în absența altor comorbidități. Screening-ul pentru alte infecții cu transmitere sexuală este, de asemenea, necesar. [8]

Sifilisul este denumit și „marele imitator", deoarece pe parcursul evoluției sale poate determina apariția tuturor tipurilor de leziuni elementare cutanate.

Istoric. Dovezi arheologice ale existenței infecției luetice au fost descoperite în Europa pre-columbiană (de exemplu, pe teritoriul Marii Britanii și Bulgariei). Cele mai multe descrieri și dovezi apar în Europa, la un an după întoarcerea lui Cristofor Columb din America, la acea vreme fiind denumit „boala franceză" (de unde și denumirea populară în limba română) sau „marele pojar" („great pox"). [9]. Denumirea de „sifilis" a fost introdusă de medicul Girolamo Fracastoro din Verona, care a descris afecțiunea în poemul „Syphilis, Sive Morbus Gallicus" (1530). [10]. Agentul etiologic al sifilisului, *Tp*, a fost descoperit în 1905 de Schaudinn și Hoffman. [11]. Microscopia în câmp întunecat a fost introdusă în 1906 de către Landsteiner, iar testele serologice în 1910 de către Wasserman. [12]. În cadrul erei pre-penicilinice tratamentul sifilisului s-a bazat pe administrarea de guaiacum, mercur topic și oral, arsenic, sub formă de arseno-benzen (Salvarsan, „606") și ulterior neoarsfenamin (Neosalvarsan, „914"). [13]. Terapia sifilisului cu bismut (mai eficient și mai puțin toxic decât arsenicul) a fost introdusă în 1921 de Robert Sazerac, Constantin Levaditi și Louis Fournier. [9]. Constantin Levaditi (medic român stabilit în Franța) aduce contribuții esențiale la dezvoltarea testelor serologice pentru sifilis și la identificarea histologică a Tp prin tehnica impregnației argentice. Sunt de menționat descoperirea sensibilității Tp la căldură (1917) și introducerea tratamentului neurosifilisului prin inocularea malariei la pacienții cu sifilis și tratarea acestora după 10-12 episoade febrile (metoda a fost dezvoltată de Julius Wagner von Jauregg, căruia i s-a decernat premiul Nobel pentru malarioterapie). [14]. Penicilina, descoperită în 1928 de către Fleming, a fost introdusă în tratamentul sifilisului în anul 1943. Datorită eficienței tratamentului penicilinic, incidența sifilisului a scăzut începând cu 1950, apărând o ușoară creștere în anii 1980 în

State Unite ale Americii, mai ales în cadrul populației afro-americane. [15]

Printre personalitățile suferinde probabil de infecția cu Tp se numără Ivan cel Groaznic (Rusia), Henric al VIII-lea (Anglia), Henri de Toulouse-Lautrec (Franța), Al Capone (SUA). [16]

Etiologie. Tp este o bacterie de tip Gram negativ din ordinul *Spirochaetales*, familia *Spirochaetaceae*, genul *Treponema*, ce cuprinde 4 specii patogene și cel puțin 6 specii nepatogene pentru om. Speciile patogene sunt reprezentate de Tp subspecia *pallidum*, ce determină sifilis venerian, Tp subspecia *endemicum*, ce induce sifilisul endemic (bejel), Tp subspecia *pertenue*, agent cauzator al afecțiunii denumite pian, și Tp subspecia *carateum*, agentul etiologic al pintei. [17]. Afecțiunile menționate, deși prezintă similitudini, pot fi diferențiate în funcție de criterii clinice, epidemiologice și geografice, Tp subspecia pallidum se diferențiază de celelalte specii patogene pentru om prin secvența genică la nivelul tpp15, o genă lipoproteică de 15 kDa. [18]. Secvențierea genomică a permis identificarea de similitudini între treponemele umane și cele nepatogene pentru om, de exemplu între Tp și Tp *paraluiscuniculi*, agent cauzator al treponematozei veneriene la iepure. [19]

Tp subspecia *pallidum* este o bacterie microaerofilică ce prezintă formă spiralată cu 6-20 de spire, lungime de 5-20 μm și diametrul de 0,10-0,18 μm. Se divide transversal la 30-36 de ore. [17]. Spirocheta prezintă membrană externă și membrană citoplasmatică, strat subțire de proteoglicani intermembranar și flageli ce plutesc în spațiul periplasmatic și permit efectuarea mișcărilor caracteristice de flexie și rotație. [20]

Genomul său este de mici dimensiuni și este format dintr-un singur cromozom circular cu 1 138 006 perechi de baze, compus din aproximativ 50% guanină și citozină, și 1 014 cadre deschise de citire. [20]. Descrierea este valabilă pentru Tp tulpina Nichols. Există diferențe minore în genomul diferitelor tulpini, până în prezent fiind identificate 12 tulpini, printre care SS14, Mexico A, DAL-1, Chicago, Amoy, majoritatea fiind distribuită pe teritoriul Statelor Unite ale Americii și majoritatea afectând persoane coinfectate HIV. [21]

Secvențierea genomului tulpinii SS14 a permis identificarea a 1 027 de proteine, dintre care 444 de proteine ipotetice, cu funcții incomplet cunoscute. Printre acestea au fost descrise 83 de enzime, 58 de proteine de legare, 28 de transportori, 31 de proteine implicate în diverse procese celulare etc., molecule ce pot reprezenta viitoare ținte terapeutice în dezvoltarea de vaccinuri sau terapii. [22]

Tehnici țintite de secvențiere genică au permis identificarea unor mutații responsabile de rezistența la macrolide, precum mutația A2058G de la nivelul genei ARN ribozomal 23S. [23]

Tp prezintă capacități metabolice reduse (de exemplu, poate efectua glicoliză și poate efectua interconversia între aminoacizi și acizi grași), însă majoritatea funcțiilor metabolice sunt asigurate de organismul gazdă, fiind complet dependentă de acesta, prin transport cu ajutorul unor molecule speciale, precum transportorii TpN32, dct (*Rhodobacter*) și y4o (*Rhizobium*). [24]

Tp poate fi vizualizată prin microscopie în câmp întunecat, fiind caracteristice mișcările de flexie și rotație ce permit excluderea altor tipuri de spirochete. Alte metode de identificare includ colorația argentică a preparatului histopatologic, tehnica de fluorescență directă și tehnica de imunofluorescență rapidă de la nivelul leziunilor. [25-27]

Deși cultivarea in vitro pe termen lung a Tp nu a fost complet realizată, studii recente au permis multiplicarea logaritmică a spirochetei pe medii modificate speciale (*T pallidum mediu de cultură* 2 – TpCM-2), sistem microaerobic de coincubație epitelială de iepure pe o perioadă de 6 luni. [28]

Epidemiologie. OMS estimează o incidență anuală a sifilisului la nivel mondial de 12,2 milioane de cazuri, majoritatea în țările în curs de dezvoltare. Sifilisul rămâne o cauză majoră de ulcerații genitale atât la persoanele de sex masculin, cât și feminin, dar și o importantă cauză de mortalitate și morbiditate neonatală. [29]

În anul 2016, strategia de sănătate publică a OMS „Global Health Sector Strategy on Sexually Transmitted Infections, 2016-2021", a fost adoptată de majoritatea țărilor, având ca scop reducerea incidenței sifilisului și gonoreei în intervalul 2018-2030 cu 90% și reducerea incidenței sifilisului congenital sub 50 de cazuri la 100 000 de nou-născuți până în anul 2030. Cu toate acestea, indicatori precum prevalența și incidența cazurilor de sifilis la nivel mondial rămân incomplet cunoscuți, iar datele actuale sugerează o creștere a incidenței sifilisului în cadrul populației homosexuale de sex masculin. [30,31]

În anul 2008, OMS estima aproximativ 10,6 milioane de cazuri noi de sifilis [32], iar în anul 2016 au fost declarate 6 milioane de cazuri noi de sifilis la nivel mondial doar pentru pacienți cu vârste între 15-49 de ani, dintre care 1,7 cazuri la 1 000 de persoane de sex feminin și 1,6 cazuri la 1 000 de persoane de sex masculin. [33]. În ceea ce privește sifilisul congenital la nivel mondial, în 2016, 1 milion de femei însărcinate au fost diagnosticate cu sifilis, fiind la risc pentru deces intrauterin/la naștere, greutate scăzută la naștere, prematuritate sau infecții la nou-născut. [34]

La nivelul Uniunii Europene, ECDC raportează în anul 2017 un total de 33 189 de cazuri, cu un maxim de 7 798 de cazuri în Marea Britanie, urmat de 7 473 de cazuri în Germania. Distribuția pe grupe de

vârstă identifică vârfuri de incidență în grupele 25-34 de ani și >45 de ani, cu o preponderență de 89,5% în cazul sexului masculin. Coinfecția HIV a fost depistată la 15,8%. În anul 2007, la nivel european au fost raportate 19 440 de cazuri. [35]

La nivelul Statelor Unite ale Americii, raportarea sifilisului este obligatorie din anul 1994. În 2017, au fost raportate 101 567 de noi cazuri, majoritatea în cadrul populațiilor de sex masculin bi- și homosexuale, și 918 cazuri de sifilis congenital. [36]

În România, declararea cazurilor de sifilis este obligatorie. [37]. Conform datelor publicate de Institutul Național de Sănătate Publică, Centrul Național de Supraveghere și Control al Bolilor Transmisibile, incidența sifilisului în România este în scădere în ultimii 10 ani, însă rămâne ridicată comparativ cu alte țări ale Uniunii Europene. În anul 2017 au fost raportate 840 de cazuri de sifilis, cu o incidență de 4,28 la 1 000 de locuitori, cu 1,1% mai mică decât în anul 2016. Majoritatea cazurilor s-au înregistrat în județele Brăila, Mureș, Galați, Sibiu, Arad, cele mai scăzute raportări fiind în județul Covasna. Raportul pe sexe a fost M:F = 1,2:1, cu un vârf de incidență în grupa de vârstă 20-24 de ani pentru ambele sexe. Dintre persoanele de sex feminin, 115 au fost însărcinate la momentul diagnosticării. Printre comportamentele la risc identificate se enumeră partenerii multipli, homosexualitatea, sexul comercial și consumul de droguri.

În ceea ce privește coinfecția cu alte boli transmisibile, dintre pacienții diagnosticați cu sifilis, aproximativ 55% au fost testați pentru infecție HIV (dintre care 14 rezultate pozitive) și aproximativ 40% au fost testați pentru infecție cu virusul hepatitei B (18 rezultate pozitive) sau pentru infecție cu virusului hepatitei C (4 rezultate pozitive). În anul 2016, au fost raportate 6 noi cazuri de sifilis congenital, cu o incidență de 3,39 de la 100 000 de nou-născuți vii. [38]. În anul 2008 fusese raportată o incidență a sifilisului de 18,67 la 100 000 de locuitori, în scădere față de cea din 2007 cu 22,69 la 100 000 de locuitori. [39]. [Fig. 1]

Patogenie. Principalele căi de transmitere ale infecției luetice includ contactul cu leziuni cutanate sau mucoase active (contact sexual genito-genital, anogenital sau orogenital, contact cu leziuni active materne în momentul nașterii sau inoculare accidentală), in utero (transplacentar) sau, mai rar, prin transfuzii de sânge (Tp poate supraviețui aproximativ 48 de ore în sângele conservat). [40]

După inoculare, Tp se multiplică la nivel local, disemineză pe cale limfatică la nivelul ganglionilor limfatici regionali și apoi hematogen, determinând apariția treponematemiei înainte de apariția leziunii primare. Perioada de incubație variază între 10 și 90 de zile, fiind invers proporțională cu dimensiunea inoculului. Leziunea primară (denumită

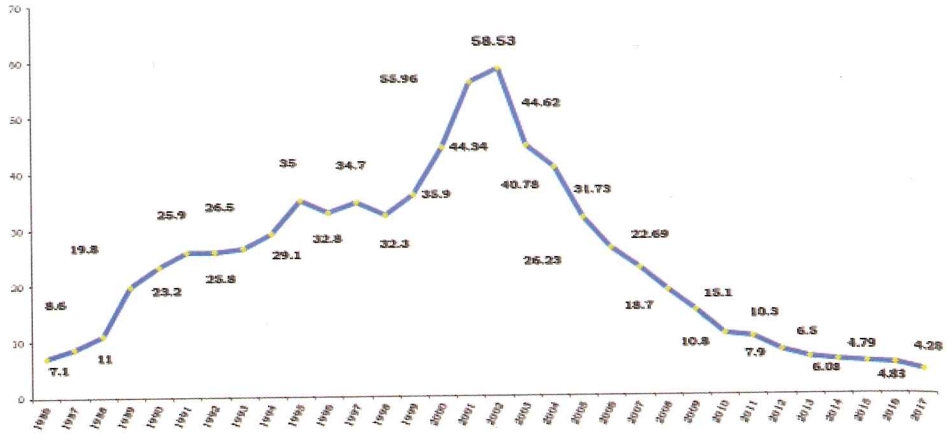


Fig. 1. Incidența cazurilor de sifilis în România, 1986-2017. [38,39]

șancru) apare, în medie, la 21 de zile de la contactul infectant. [41]. Adenopatia satelită unilaterală apare după încă 7 zile. Manifestările sifilisului secundar pot apărea începând cu săptămâna 8, iar testele serologice se pozitivează începând cu săptămânile 5-6 de la inocul. [42]

Sifilisul, netratat, parcurge mai multe stadii caracterizate clinic și serologic de diseminarea infecției în organismul gazdă. Sifilisul primar și sifilisul secundar evoluează cu leziuni contagioase și pot dura împreună până la maxim 4 ani. Sifilisul latent este caracterizat de reacțiile serologice pozitive și lipsa manifestărilor clinice și se poate întinde pe o perioadă de până la 50 de ani. Sifilisul terțiar apare doar la 25-30% dintre pacienți, putând dezvolta complicații debilitante sau amenințătoare de viață. [42]. Manifestările neurologice (neurosifilis), oculare (sifilis ocular) sau otice (otosifilis) pot apărea în orice stadiu al bolii.

După inoculare, capacitatea Tp de a evita declanșarea unui răspuns imun umoral sau celular imediat este asigurată de absența unor endotoxine lipopolizaharidice specifice altor bacterii sau altor proteine membranare de suprafață, capabile de a declanșa răspunsul imun. Până în prezent a fost identificat un număr redus de ținte imunogenice, precum proteinele TPR-K (Treponema pallidum repeat protein genes), ce ocupă 2% din genomul spirochetei și sunt principalele molecule identificate cu rol în declanșarea răspunsului imun. [43]

Declanșarea răspunsului imun umoral permite identificarea anticorpilor (Ac) specifici încă din stadiul de sifilis primar, Ac ce rămân prezenți pe parcursul evoluției bolii, ating concentrația maximă în sifilisul secundar și pot fi, de asemenea, utilizați în monitorizarea tratamentului. [44]. Ac de tip IgM apar la 2 săptămâni de la contactul infectant, iar cei de tip IgG la 4 săptămâni. Producția Ac de tip IgM continuă pe

parcursul bolii, determinând formarea de complexe imune responsabile de manifestările caracteristice sifilisului secundar (cutanate, renale, oculare, articulare). [45]

Răspunsul imun declanșat este suficient de puternic pentru a nu permite o nouă infecție luetică la persoanele netratate (legea lui Colles sau fenomenul de premuniție), însă nu poate determina eliminarea Tp din organism. Microorganismul persistă prin suprimarea răspunsului Th1 și prin persistența treponemelor la nivel cerebral, ocular etc. De asemenea, persoanele tratate și reinfectate prezintă o evoluție diferită a bolii, frecvent cu absența stadiilor de sifilis primar și secundar și sunt adesea diagnosticate în perioada de latență. [45]

Răspunsul imun local de la nivelul leziunii primare poate fi responsabil și de distrucția tisulară și axonală, determinând caracterul nedureros al șancrului. [45,46]

Declanșarea răspunsului imun celular determină prezența de modificări de tip vasculopatic, cu infiltrat conținând limfocite, macrofage și plasmocite la nivelul leziunilor luetice în toate stadiile de evoluție ale bolii. Tp are capacitatea de a activa macrofage prin receptori Toll-like. Răspunsul imun celular este responsabil și de apariția gomelor, granuloame cu caracter necrozant ce apar în stadiile tardive ale infecției. În sifilisul primar predomină limfocitele tip CD4+ și macrofagele, iar în sifilisul secundar predomină limfocitele CD8+. Citokine de tip Th1 (IL-2 și IFN-gama) sunt identificate în ambele stadii. [43]

Anatomie patologică. Examenul histopatologic poate evidenția prezența Tp în leziunile luetice primare prin colorații speciale (Giemsa, roșu de Congo sau impregnație argentică – Warthin-Starry). Nu este identificată în manifestările inițiale ale sifilisului secundar (sifilide maculare), întrucât aceasta este o leziune produsă prin mecanism mediat imun. Tp este evidențiabilă în leziunile ulterioare și poate fi uneori identificată în gomele sifilisului terțiar. [47]

Modificările histopatologice principale se regăsesc în toate stadiile bolii și includ infiltrație perivasculară cu limfocite și plasmocite și proliferarea intimei arteriale și venoase (endarterită obliterantă), responsabilă de ischemie și ulcerație. Microorganismele se regăsesc de-a lungul joncțiunii dermoepidermice și în pereții vaselor capilare și limfatice. Modificările întâlnite în sifilisul secundar la nivel cutanat includ hiperplazie psoriaziformă, exocitoză a limfocitelor, pustuloză spongiformă, parakeratoză. Sifilidele papuloase asociază edem endotelial la nivelul vaselor dermice. [42,45]

În sifilisul terțiar, gomele sunt localizate la nivel subcutanat și sunt compuse din țesut de granulație (conținând histiocite, fibroblaste și celule epiteliale) și centru acelular necrotic. La nivel cardiovascular și meningo-

vascular se observă arterita Heubner, caracterizată prin infiltrare cu limfocite și plasmocite la nivelul vasa vasorum și al adventicei vaselor de calibru mare și mediu, cu necroză ulterioară și proliferare fibroblastică. [42]

Clinică. Sifilisul dobândit prin inocularea postnatală a Tp cuprinde stadii identificate prin elemente clinice distincte la nivel cutanat și mucos, precum și un tablou imunologic caracteristic: sifilis primar, secundar, latent și terțiar.

Sifilisul primar

Sifilisul primar se caracterizează prin apariția șancrului de inoculare și a adenopatiei satelite.

Șancrul de inoculare (sinonime: șancru dur, sifilom primar, ulcus durum, șancru hunterian) apare la 10-90 de zile (în medie 21 de zile) de la contactul infectant, la nivelul zonei de inoculare, cel mai adesea sub forma unei leziuni unice.

La nivel cutanat, evoluția clinică caracteristică este reprezentată de apariția unei macule de culoare roșie, care se transformă într-o papulă indurată ce crește rapid în dimensiuni și dă naștere unei ulcerații nedureroase, de formă rotund-ovalară, bine delimitată, cu margini regulate, ușor elevate și cu baza indurată. Diametrul leziunii variază între 0,5 și 2 cm, iar suprafața sa este netedă, de culoare roșie și cu aspect lăcuit. La nivelul mucoaselor și semimucoaselor, leziunea inițială este reprezentată de o eroziune nedureroasă cu baza indurată și de aspect lăcuit, cu suprafața netedă. Sifilomul primar asociază exsudat seros de la nivelul căruia se poate evidenția Tp. [49]. Indurația bazei leziunii este caracteristică șancrului primar și permite diferențierea acestuia de alte patologii ulcerative nonindurate (de ex., șancru moale, Herpes simplex). În cazul localizării la nivelul prepuțului poate fi observat „semnul balamalei" (sinonim: „semnul voletului"): rularea tegumentului înconjurător șancrului relevă indurația acestuia (leziunea se ridică precum un oblon în balama în loc să ruleze în planul tegumentului).

Localizarea cea mai frecventă a șancrului este la nivel genital. La persoanele de sex masculin șancrul este identificat de obicei la nivelul glandului, șanțului balanoprepuțial sau pe teaca peniană [Fig. 2] (numit „șancru de prezervativ" în cazul nederulării corecte a prezervativului). [45]. La persoanele homosexuale de sex masculin, localizări frecvente sunt reprezentate de regiunea anogenitală, iar la persoanele de sex feminin, șancrul de inoculare se dezvoltă de obicei la nivel labial [Fig. 3], vaginal sau la nivelul colului uterin.

Fig. 2. Sifilom primar cu localizare la nivelul tecii peniene. (Colecția de cazuri clinice a Clinicii Dermatologie II Colentina.)

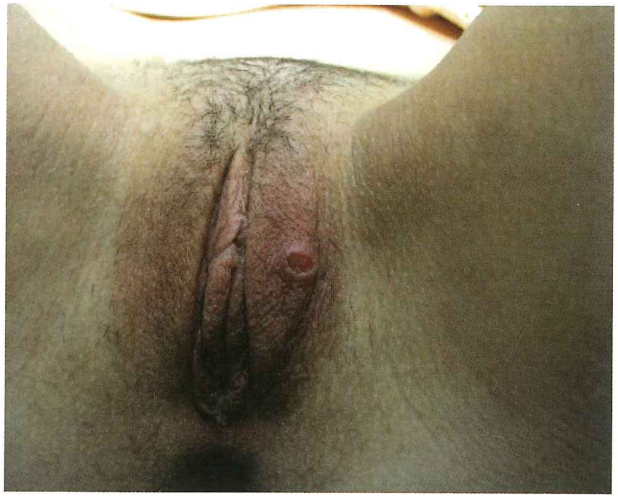


Fig. 3. Sifilom primar cu localizare la nivel labial. (Colecția de cazuri clinice a Clinicii Dermatologie II Colentina.)

Absența simptomatologiei în asociere cu localizări greu vizibile (de exemplu, perimeatal la bărbat) determină adesea întârzierea stabilirii diagnosticului de sifilis primar, mai ales în cazul persoanelor homosexuale de sex masculin și al persoanelor de sex feminin. [24]. Stabilirea diagnosticului în acest stadiu este raportată în 30% din cazuri. [50].

Localizarea extragenitală a șancrului de inoculare este întâlnită în 2-7% dintre cazuri [51] și poate fi reprezentată de buze, limbă [Fig. 4],

amigdale [52], areolă mamară, degete [51], regiune presternală [53], palme [54], ureche [55] etc.

Fig. 4. Sifilom primar cu localizare la nivel lingual. (Colecția de cazuri clinice a Clinicii Dermatologie II Colentina.)

Prezentări clinice atipice au fost însă descrise în numeroase cazuri. Leziuni primare multiple au fost raportate de unele studii în 47% din cazuri, mai ales în cazul pacienților coinfectați HIV. [48]. O formă particulară de sifilis primar este reprezentată de balanita Follmann (descrisă în 1931 ca balanită cu multiple ulcerații superficiale). [56]. Șancrul în sărut apare în urma inoculării Tp la nivelul unui pliu cutanat sau mucos, leziunile fiind localizate simetric pe ambele regiuni (frecvent la nivelul buzelor, labial sau pe gland și fața internă a prepuțului). [57]. Șancrul ce apare la nivelul unor leziuni preexistente (de exemplu, herpes genital, fisuri genitale) poate prelua forma acestora. [42]. Sifilomul primar poate, de asemenea, asocia durere, mai ales în caz de suprainfecție bacteriană. [58]

În lipsa tratamentului, șancrul primar se vindecă în 6-8 săptămâni fără cicatrice, uneori poate apărea o cicatrice atrofică, bine delimitată, depigmentată. [49]. Complicațiile ce pot apărea includ suprainfecția secundară (de ex., sifilom fagedenic cu leziuni ce cresc rapid în dimensiuni și au tendință la ulcerare), edemul dur labial (la persoanele de sex feminin; forma particulară *edema indurativum* cu edem labial unilateral sugerează prezența unui șancru profund), fimoză, parafimoză (la persoanele de sex masculin). Recidiva șancrului primar, denumită *chancre redux*, este rară și poate apărea în cazul absenței tratamentului sau în caz de tratament incomplet/ineficient. [45]

Adenopatia satelită apare unilateral la aproximativ 7 zile de la apariția șancrului de inoculare („însoțește șancrul primar ca umbra pe om") și se poate dezvolta uneori bilateral după încă 7 zile. [42]. În cazul șancrului cu localizare genitală, adenopatia este inghinală, iar în cazul șancrului localizat în regiunea cefalică, adenopatia este adesea laterocervicală sau submandibulară. [59]. Este poliganglionară, conținând ganglioni ce diferă în dimensiuni (aspect de „cloșcă cu pui"), bine delimitată, de consistență dură, mobilă pe planurile adiacente, fără tendință la ulcerare. Nu asociază durere și se remite de obicei după dispariția șancrului primar. [45]

Sifilisul secundar

Sifilisul secundar este stadiul caracterizat prin apariția unei erupții diseminate sau generalizate, reprezentată de leziuni dispuse la nivel cutanat și/sau mucos, la 8 săptămâni de la contactul infectant. Erupția poate îmbrăca diferite forme clinice, ce se succed în timp și prezintă trei elemente comune: leziuni nepruriginoase, de culoare roșie-arămie, distribuite simetric. Testele serologice sunt pozitive la pacienții imunocompetenți. În acest stadiu se pot asocia manifestări sistemice nespecifice. [42]

Manifestările cutanate se numesc sifilide și debutează la 8 săptămâni de la inoculare cu apariția sifilidelor maculare.

a) Sifilidele maculare constituie erupția denumită *rozeola sifilitică,* alcătuită din macule rotund-ovalare, eliptice, cu dimensiuni de 0,5-1 cm și de culoare roz-pal, ce se observă în lumină naturală (pot fi greu de identificat în lumină fluorescentă). Leziunile au marginile estompate și sunt înconjurate de un halou de culoare roșiatică determinat de hiperemia locală, ce dispare la vitropresiune.

Sifilidele maculare nu sunt contagioase și nu asociază scuamă sau prurit. [60]. Sunt distribuite simetric, frecvent la nivelul flancurilor, abdomenului, toracelui posterior și brațelor. Nu apar niciodată la nivel facial. [61]

Se remit spontan în 2-4 săptămâni, determinând adesea apariția unor macule hipopigmentate reziduale (leucomelanodermia sifilitică), localizate la nivel scapular, postero- sau laterocervical (colierul lui Venus).

Diagnosticul de rozeolă sifilitică este rareori stabilit.

b) Sifilidele papuloase [Fig. 5] constituie erupția caracteristică sifilisului secundar, ce asigură adeseori stabilirea diagnosticului. Succed rozeolei sifilitice imediat sau după o perioadă de latență ce variază între 4 și 12 luni. Sifilidele papuloase sunt leziuni rotund-ovalare, hemisferice sau lenticulare, de culoare roșie-arămie sau brună și dimensiuni de 0,3-1 cm. Erupția poate fi diseminată, generalizată sau cu distribuție regională la nivel palmoplantar sau facial (uneori pot delimita linia de inserție a părului, formând așa-numita „coroana lui Venus"). [60]. Sifilidele papuloase sunt dure la palpare, fiind determinate de apariția unui infiltrat inflamator

dens, sunt nepruriginoase și asociază prezența unui guleraș scuamos periferic („guleraș Biett" – Fig. 6). Leziunile se remit spontan în câteva luni.

Fig. 5. Sifilis secundar – sifilide papuloase. (Colecția de cazuri clinice a Clinicii Dermatologie II Colentina.)

Fig. 6. Sifilide papuloase palmare delimitate de guleraș scuamos periferic. (Colecția de cazuri clinice a Clinicii Dermatologie II Colentina.)

Sifilidele papuloase pot prezenta multiple forme particulare care pretează la diagnostic diferențial:

– Sifilide psoriaziforme: asemănătoare leziunilor din psoriazis, acoperite de scuame groase, de culoare albă și cu distribuție similară psoriazisului pe zonele de extensie sau numai la nivel palmoplantar. Spre deosebire de psoriazis, la îndepărtarea scuamelor lipsește semnul Auspitz (sângerare în picături).

– Sifilide lichenoide: leziuni aplatizate, poligonale, cu suprafața lucioasă, asemănătoare celor din lichenul plan, distribuite frecvent la nivelul toracelui posterior, antero-superior și al brațelor.

– Sifilide foliculare: distribuite la nivelul regiunilor bogate în foliculi pilosebacei (frunte, nas, menton, torace posterior).

– Sifilide inelare: leziuni unice cu contur policiclic sau confluate sub forma unui traseu serpiginos, adesea la nivelul pliului nazolabial. Mai frecvente la afro-americani.

– Sifilide papulo-pustuloase: rare, apar la nivel facial, cu aspect acneiform, variceliform sau varioliform.

– Sifilide rupioide sau ostreacee: manifestate prin papule acoperite de scuamă groasă acuminată central, respectiv periferic (cu aspect de „scoică de stridie").

– Sifilide papulo-hipertrofice sau sifilide verucoase: leziuni papuloase elevate extrem de contagioase, fiind acoperite de epiderm fin, ce se erodează ușor; sunt localizate frecvent la nivel genital, dar și la nivel axilar, ombilical, pliul nazolabial, interdigital sau retroauricular.

– Sifilide frambesiforme: leziuni verucoase de mari dimensiuni, în formă de „zmeură", acoperite de exsudat urât mirositor, localizate frecvent la nivel facial sau la nivelul scalpului.

– Sifilide corimbiforme: rar întâlnite și caracterizate de plăci mari, supradenivelate central și înconjurate de multiple leziuni satelite, determinând un aspect asemănător areolei mamare. Pot apărea oriunde la nivel cutanat.

c) Sifilidele pigmentare (leucomelanodermia sifilitică) sunt reprezentate de macule hiper-/hipopigmentare sau acrome. Apar frecvent în urma rozeolei sifilitice. Pot avea orice localizare, mai frecvent la nivel cervical posterior, laterocervical („colierul lui Venus") sau scapular.

d) Sifilidele ulcerate [Fig. 7] sunt papule ulcerate central și acoperite de cruste. Pot face parte din tabloul clinic al sifilisului malign („lues maligna"), ce apare mai frecvent la persoanele imunodeprimate și se caracterizează prin plăci care, central, au pustule ce ulcerează rapid, cresc în dimensiuni, se acoperă de cruste și se localizează la nivelul feței, trunchiului și membrelor. Asociază adesea manifestări sistemice. [42,60,61]

Fig. 7. Sifilide ulcerate, acoperite de cruste centrale. (Colecția de cazuri clinice a Clinicii Dermatologie II Colentina.)

Manifestările mucoase sunt cele mai contagioase elemente ale sifilisului secundar.

a) Sifilidele mucoasei bucale pot fi reprezentate de macule sau plăci eritematoase localizate la nivelul cavității orale, rotund-ovalare, acoperite de o pseudomembrană de culoare albă sau gri. Pot fi ulcerate sau verucoase (asemănătoare leukoplakiei). Pot da naștere anginei sau laringitei sifilitice. [62]. Alte forme: papulo-erozive, papulo-hipertrofice sau papulo-ulceroase.

b) Sifilidele mucoasei genitale sunt de obicei papulo-erozive sau papulo-hipertrofice (Condyloma lata).

Condyloma lata [Fig. 8] are aspectul unei leziuni verucoase, aplatizată, cu suprafața erodată, acoperită de un exsudat mucos. Uneori poate crește mult în dimensiuni, căpătând aspectul unei leziuni pediculate, conopidiformă. Se localizează frecvent la nivelul glandului și șanțului balanoprepuțial la persoanele de sex masculin sau la nivelul labiilor sau infundibulului vaginal în cazul persoanele de sex feminin. [61]

Manifestări ale fanerelor:

a) Afectarea tegumentului cu păr în sifilisul secundar evoluează cu leziuni necicatriceale și poate lua următoarele forme: alopecia areata (numită și „în luminișuri") – cu aspect de „țesătură mâncată de molii", cu zone rotund-ovalare, de 1-3 cm diametru, lipsite de păr, sau alopecie difuză – cu rărirea firelor de păr la nivelul scalpului. Poate fi afectat părul de la nivelul sprâncenelor, cu alopecie la nivelul treimii laterale a acestora sau cu alopecie difuză la nivelul sprâncenelor. La bărbați este descrisă și o alopecie necicatriceală a bărbii. [42]

Fig. 8. Condyloma lata cu localizare la nivelul regiunii anogenitale. (Colecția de cazuri clinice a Clinicii Dermatologie II Colentina.)

b) Afectarea unghiilor se poate manifesta ca perionixis (cu apariția de papule eritematoase arămii la nivelul repliurilor unghiale) și onixis luetic – cu afectarea lamei unghiale, de exemplu, cu apariția de fisuri unghiale, linii Beau [45] sau onicomadeză. [63]).

Manifestările sistemice pot fi prezente pe durata sifilisului sub forma manifestărilor generale: stare generală alterată, scădere ponderală, febră, faringită, amigdalită, laringită, uveită, hepatită, gastrită, periostită, reacție meningeală (cefalee, tulburări vizuale). Este prezentă micropoliadenopatie la 50% din cazuri, indoloră, de mici dimensiuni, 0,5-2 cm, mobilă, elastică, localizată caracteristic la nivel occipital, cervical, axilar, auricular și epitrohlear. Pot fi identificate și anomalii hematologice (anemie, limfopenie), creșterea vitezei de sedimentare eritrocitară. [42,45]

Sifilisul latent

Sifilisul latent succede sifilisului secundar și se caracterizează prin prezența unei perioade variabile de timp în care nu pot fi identificate simptome sau semne specifice oricărei forme de sifilis, dar în care testele serologice sunt pozitive. Stadiul de latență poate persista indefinit, însă 25% dintre pacienți pot prezenta recidive ale stadiului de sifilis secundar [64], iar 25% pot progresa spre manifestări de sifilis terțiar, chiar și după mai multe decade. [65]

Diagnosticul de sifilis latent este unul de excludere, în care este de o importanță majoră realizarea unui examen clinic riguros și a unor

examinări paraclinice țintite (radiografie cardiopulmonară postero-anterioară și profil stâng pentru vizualizarea aortei, examinarea lichidului cefalorahidian – LCR, teste serologice confirmate printr-un test suplimentar). [42]

Sifilisul precoce nonprimar-nonsecundar este stadiul în care nu există manifestări clinice specifice sifilisului primar sau secundar, testele serologice treponemice și netreponemice sunt pozitive, iar inocularea Tp s-a produs în urmă cu cel mult 12 luni (fie seroconversia testelor treponemice sau netreponemice, fie creșterea titrului unui test netreponemic de cel puțin 4 ori față de rezultatul anterior cu rezultat ce persistă cel puțin 2 săptămâni, fie istoric de manifestări clinice specifice în ultimele 12 luni, fie contact infectant în ultimele 12 luni cu o persoană diagnosticată cu sifilis primar, secundar sau precoce nonprimar-nonsecundar).

Sifilisul tardiv sau *sifilisul de durată necunoscută* este stadiul definit prin: *(a)* lipsa manifestărilor clinice specifice sifilisului primar sau secundar; *(b)* istoric negativ de sifilis și testele serologice treponemice și netreponemice pozitive sau istoric pozitiv de sifilis și creșterea titrului unui test netreponemic de cel puțin 4 ori față de rezultatul anterior (rezultat ce persistă cel puțin 2 săptămâni) sau elemente clinice sau de laborator sugestive pentru sifilis terțiar; *(c)* absența oricărei dovezi de inoculare a Tp în ultimele 12 luni. [66]

Spre deosebire de definițiile CDC-Atlanta și ECDC, la nivelul OMS limita între stadiul de sifilis latent precoce și tardiv este stabilită la 2 ani. [6]

Diferențierea sifilisului latent precoce de cel tardiv este importantă prin riscul crescut de transmitere verticală de la mamă la făt în stadiul precoce și prin riscul unei posibile contaminări recente a contacților în sifilisul latent precoce. [45]. De asemenea, există și recomandări terapeutice diferite.

Sifilisul terțiar

Sifilisul terțiar descrie manifestări clinice specifice ce pot apărea după un interval variabil de latență (1-30 de ani) [3] la aproximativ 25% dintre persoanele infectate cu Tp, în lipsa tratamentului adecvat.

Sifilisul terțiar poate afecta orice organ, însă apare cu predilecție la nivel cutaneomucos, cardiac, oftalmic, neurologic, osos, gastrointestinal (gastrita luetică). Apare ca o reacție întârziată de hipersensibilitate la existența Tp în țesutul respectiv (chiar dacă spirochetele sunt prezente în număr redus). [45]

Afectarea cutanată este cea mai frecventă manifestare și se clasifică în funcție de nivelul implicat în afectarea dermoepidermică (sifilide nodulare, nodulo-ulcerative sau plăci psoriaziforme) și hipodermică (goma sifitilică). [65]

a) Sifilidele nodulare (tuberculoase) reprezintă noduli indolori, de culoare roșie-arămie, cu diametru ce depășește 0,5 cm. Apar adesea grupate în plăci sau leziuni cu aspect circinat. Au tendința la extindere periferică și vindecare centrală, cu apariția unei cicatrice depigmentate. Evoluează centripet inegal, cu apariția unor leziuni cu diferite aspecte geometrice, fiind adesea confundate cu granulomul inelar sau sarcoidoza.

b) Gomele sifilitice reprezintă leziuni nodulare granulomatoase, adesea confluate în plăci, cu diametrul de 2-10 cm, localizate la nivel cutanat și/sau mucos. La nivel cutanat, sunt caracterizate prin nodozități rotund-ovalare inițial de consistență elastică, ulterior moale prin acumulare de țesut necrotic. Sunt leziuni asimptomatice, în ciuda tendinței de ulcerare centrală. Au posibilitatea creșterii în dimensiuni pe orizontală și pe verticală, cu distrucție locală profundă și formarea de cicatrice retractile, lineare. Se localizează frecvent la nivelul zonelor de traumatism, precum scalp, frunte, presternal, supraclavicular, fesier și pretibial. La nivelul glandului, goma sifilitică poate mima recidiva șancrului primar și este denumită *„pseudoșancru redux"*. [67]. La nivel mucos, gomele se localizează frecvent la nivelul palatului [Fig. 9], limbii, amigdalelor sau la nivel nazal. Limba este frecvent afectată fie prin prezența unei leziuni unice, fie prin infiltrare interstițială difuză, determinând glosita sifilitică interstițială cronică, ce asociază risc de transformare malignă. [45]. Gomele sifilitice pot apărea la nivelul oricărui organ, mai ales la nivel osos, hepatic, gastric, cerebral sau la nivelul tractului respirator superior. Nu se remit spontan în lipsa antibioterapiei corecte. Chiar și în cazul tratamentului eficient, se vindecă cu cicatrice.

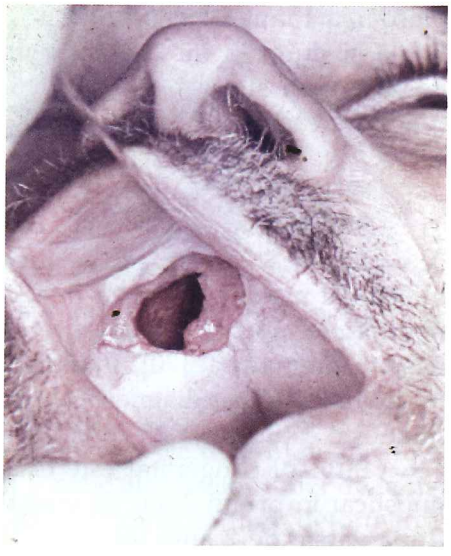


Fig. 9. Gomă sifilitică cu localizare la nivelul palatului dur. (Colecția de cazuri clinice a Clinicii Dermatologie II Colentina.)

Manifestările osteomusculoarticulare ale sifilisului terțiar includ afectarea de tip distructiv (ex., osteomielită claviculară) și de tip proliferativ (ex., osteoperiostită hiperplazică), manifestări asociate cu algii vesperale.

Manifestările cardiovasculare apar în 10-40% dintre cazuri și reprezintă principala cauză de mortalitate a sifilisului terțiar. [45]. Includ aortita sifilitică, cu afectare predominantă la nivelul aortei ascendente determinând regurgitație aortică, stenoza ostiumului coronarian determinând angină pectorală, anevrism aortic determinând insuficiență ventriculară stângă și compresie mediastinală. [68]

Manifestările neurologice sunt încadrate în stadiul de sifilis terțiar, putând apărea în orice moment al evoluției infecției. Neuroinvazia Tp apare precoce și poate fi tranzitorie sau stabilă, evidențiată prin modificări ale LCR. Neurosifilisul se subclasifică în asimptomatic, simptomatic precoce și simptomatic tardiv și poate implica afectare meningeală, vasculară sau parenchimatoasă. Se recomandă tratament din timpul stadiului asimptomatic pentru a preveni o eventuală progresie spre cel simptomatic. [45]

– Neurosifilisul simptomatic *precoce* se poate manifesta sub diferite forme: *(a)* afectare meningitică: febră, cefalee, vărsături, redoare de ceafă, fotofobie; *(b)* paralizie a nervilor cranieni II, III, IV, VI, VII, VIII; *(c)* afectare meningovasculară: meningită și accident vascular cerebral pe teritoriul arterei cerebrale medii; *(d)* uveită: durere, roșeață, fotofobie; *(e)* pierderea senzorială a auzului.

Neurosifilisul simptomatic *tardiv* (sinonime: tabes dorsalis, dementia paralytica) este rar întâlnit în era antibiotică și se caracterizează prin demență progresivă și tulburări de personalitate. Asociază ataxie, tremor, pierderea tonusului musculaturii faciale, incontinență urinară și intestinală și dureri atroce caracteristice la nivelul membrelor inferioare. Se poate întâlni și atrofie optică obiectivată prin semnul Argyll-Robertson (pupilă areactivă la lumină). [69]

Sifilisul congenital

Sifilisul congenital este determinat de transmiterea Tp in utero, ce poate avea loc oricând pe parcursul sarcinii, indiferent de stadiul de infecție al mamei. Prezența infecției luetice determină în 80% din cazuri: nou-născut mort (40%), deces perinatal (20%), infecții neonatale (20%) sau naștere prematură. [70]. În anul 2016, conform OMS, 1 milion de femei însărcinate au fost diagnosticate cu sifilis. [34]. Incidența sifilisului congenital este estimată la 25-75% dintre copiii expuși. [71]

Sifilisul congenital este clasificat în sifilis congenital precoce (diagnosticat în primii 2 ani de viață) și sifilis congenital tardiv (diagnosticat după vârsta de 2 ani). [6]

Sifilisul congenital precoce poate îmbrăca diferite manifestări:

a) Asimptomatic la naștere, cu nou-născut cu greutate mică, proliferare vasculară a placentei și inflamație acută a cordonului ombilical.

b) Tablou clinic nespecific, asemănător infecțiilor cu Toxoplasma gondii, Cytomegalovirus sau Herpes simplex.

c) Manifestări cutaneomucoase (30-60% cazuri), cel mai adesea la naștere fiind prezente bule palmoplantare („pemfigus sifilitic"), foarte contagioase. Se dezvoltă pe o bază eritematoasă, putând fi astfel diferențiate de alte afecțiuni buloase (de ex., impetigo stafilococic). Leziunile ce apar ulterior, după a doua săptămână de viață, sunt asemănătoare sifilisului secundar, frecvent de tip maculopapular, de culoare roșie-arămie. Nou-născutul se prezintă cu facies ridat, senescent, asociat cu xeroză cutanată. La nivel perioral sunt dispuse sifilide fisurate periorale ce se vindecă ulterior, formând ragade periorificiale, și se pot identifica sifilide ale mucoasei bucale. La nivel flexural pot exista leziuni de tip Condyloma lata. [Fig. 10]. O manifestare precoce și frecventă a sifilisului congenital este rinita persistentă (coriza luetică), descrisă sub formă de secreții nazale piosanguinolente, în care se poate identifica Tp. Lipsa tratamentului poate determina distrucția cartilajului nazal și a oaselor nazale, determinând deformarea piramidei nazale („nas în șa").

Fig. 10. Condyloma lata în sifilisul congenital precoce. (Colecția de cazuri clinice a Clinicii Dermatologie II Colentina.)

d) Manifestări osteoscheletale (70-80% cazuri): reprezentate de periostita diafizelor sau de osteomielita sifilitică a falangelor (ce determină dactilita sifilitică) sau de osteocondrita metafizelor distale ale oaselor lungi de la nivelul membrelor, mai ales tibie și fibulă (ce determină în timp deformarea caracteristică a tibiei: „tibia în iatagan", cu o creștere în grosime și curbare

antero-posterioară). Poate fi identificat radiografic semnul Wimberger (demineralizare și distrucție a metafizelor tibiale proximale).

e) Manifestări neurologice: anomalii la nivelul LCR sau craniotabes sau meningita acută (cefalee, vărsături, bombarea fontanelei) sau afectare meningovasculară (convulsii, infarcte cerebrale, sechele de tip hidrocefalus).

f) La nivel ocular pot fi prezente manifestări de tip uveită, glaucom sau corioretinită. [72]

g) Alte manifestări prezente în sifilisul congenital precoce includ: modificări hematologice (anemie, trombocitopenie, leucocitoză/leucopenie), afectare hepatică (hepatosplenomegalie, icter), afectare renală (de ex., sindrom nefrotic), afectare pulmonară („pneumonia albă" – datorită aspectului radiografic al plămânului afectat).

Sifilisul congenital tardiv este diagnosticat după vârsta de 2 ani și poate prezenta stigmate ale sifilisului congenital precoce. Dentiția poate fi afectată caracteristic prin apariția dinților Hutchinson (cu bază largă, similari vârfului de șurubelniță lată), smalț hipoplazic, molari Mulberry (cu incizuri multiple). La nivel cutanat se pot identifica ragade periorificiale (liniile Parrot peribucale), iar sistemul osos poate fi modificat prin frunte boselată (olimpiană), nas în șa, maxilar scurt, tibie în iatagan, semnul Higoumenakis (îngroșarea porțiunii sternoclaviculare a claviculei), articulații Clutton (hidrartroză dureroasă, simetrică a genunchilor și/sau coatelor). Examenul neurologic poate identifica retard mental, hidrocefalie sau paralizie de nervi cranieni (de exemplu, poate apărea surditate prin paralizia nervului VIII), iar examenul oftalmologic poate identifica o keratită interstițială. La pacienții cu sifilis congenital tardiv poate fi întâlnită triada Hutchinson: dinți Hutchinson, keratită interstițială și surditate (prin paralizia nervului VIII).

Situații particulare:

Sifilisul la pacienții coinfectați HIV

În stadiile incipiente ale infecției HIV, tabloul clinic al pacienților coinfectați luetic este asemănător persoanelor HIV-negative. În stadiile avansate ale infecției HIV, tabloul clinic al sifilisului este variabil, adesea cu manifestări clinice agresive. Coinfecția Tp-HIV este frecventă în rândul persoanelor homosexuale de sex masculin, al consumatorilor de droguri și prostituatelor. [73]

Evoluția infecției luetice în cazul persoanelor HIV-pozitive este adesea rapidă, cu apariția șancrului primar de dimensiuni crescute și profunzime crescută sau sub forma unor leziuni multiple. [74]. Adesea șancrul primar persistă și coexistă cu manifestări ale sifilisului secundar. Tabloul clinic al sifilisului secundar include morfologii diverse, cu leziuni de tip papulo-scuamos, lenticular, pustulos sau ulcerativ, cu evoluție fulminantă

ce descrie luesul malign. [75]. De asemenea, riscul apariției precoce de manifestări cardiovasculare, oculare sau neurologice ale sifilisului terțiar este mai mare în cazul pacienților coinfectați HIV. [74,76]

Diagnosticul serologic al infecției luetice prezintă adesea rezultate fals-negative la pacienții HIV-pozitivi („fenomen de prozonă" sau „sifilis seronegativ"). De asemenea, testele serologice pot rămâne pozitive indefinit, în ciuda tratamentului adecvat. [45]

Coinfecția HIV-Tp determină creșterea încărcăturii virale HIV și scăderea numărului de limfocite CD4+, favorizând transmiterea infecției HIV.

Asocierea frecventă a celor două infecții sugerează necesitatea testării pentru ambele patologii.

Sifilisul în sarcină

Sifilisul în sarcină reprezintă o problemă majoră atât pentru evoluția sarcinii, cât și pentru făt. Evoluția stadială a infecției luetice la mamă este similară infecției populației generale, prezentând însă consecințe majore de tip dezvoltare anormală a fătului, hidrops fetal nonimun, naștere prematură, avort spontan, nou-născut mort etc. Transmiterea verticală a Tp poate avea loc oricând pe parcursul sarcinii, riscul fiind crescut în sifilisul primar (50%) și secundar (50%), spre deosebire de stadiul terțiar (10%). [77]

Evoluție. Prognostic. În era preantibiotică, evoluția sifilisului în stadiile descrise anterior asocia morbiditate importantă și o mortalitate de 10% în 40 de ani. Odată cu apariția penicilinei, complicațiile sifilisului terțiar au fost extrem de rare, în ciuda faptului că, probabil, unele cazuri sunt în continuare nediagnosticate. Acest fenomen poate fi legat de uzul larg al antibioticelor. [78]

Diagnostic:

Diagnostic epidemiologic

Sifilisul reprezintă o problemă majoră de sănătate publică, cu o incidență anuală estimată la 12 milioane de cazuri, mai ales în cazul țărilor în curs de dezvoltare. În România, dar și la nivelul altor țări est-europene, lipsa actuală a tratamentului de primă intenție, lipsa unor metode directe de diagnostic, subraportarea cazurilor și monitorizarea insuficientă a pacienților și contacților constituie probleme în managementul pacienților cu infecție luetică. Diagnosticul și tratamentul infecției luetice se realizează conform Ordinului Ministerului Sănătății (în prezent în vigoare Ordinul Ministerului Sănătății nr. 1342/2013). [78]. Raportarea nenominală a pacienților suferinzi de sifilis este obligatorie în România. [37]

Screening-ul infecției luetice este recomandat în următoarele cazuri:

– donatori de sânge, de preparate sanguine sau donatori de organe;
– gravide;
– persoane aflate la risc: pacienți diagnosticați cu alte infecții cu transmitere sexuală (în special HIV, virusuri hepatitice B sau C), pacienți prezentând comportament sexual la risc (persoane homosexuale de sex masculin, persoane ce practică sex comercial);
– personal medical la risc (medici dermatovenerologi, medici infecționiști etc.);
– pacienți suspecți de neurosifilis (pierderea vederii sau pierderea auzului fără o cauză aparentă, semne clinice sugestive de meningită) [79];
– premarital;
– înainte de obținerea unor permise de activitate sau diferite avizări (ex., înainte de angajare, avizare permis auto).

Testele utilizate în screening-ul infecției luetice sunt reprezentate de teste serologice. Un rezultat inițial negativ necesită repetarea testelor în cazul unui context epidemiologic sugestiv pentru contaminare. Riscul transmiterii sexuale și sociale este crescut în primul an al infecției, corespunzător stadiilor de sifilis primar și secundar. Ulterior, transmiterea se realizează de obicei pe alte căi (transfuzii de sânge, vertical de la mamă la făt).

Un element important este reprezentat de monitorizarea pacienților diagnosticați cu sifilis și identificarea și monitorizarea contacților acestora. Notificarea partenerilor este esențială în întreruperea lanțului de transmitere a infecției atât altor persoane, cât și în prevenirea riscului de reinfecție între parteneri. De asemenea, permite accesul rapid la tratament, prevenind eventuale complicații determinate de diseminarea infecției. În cazul pacienților diagnosticați în stadiul de sifilis primar, perioada recomandată de identificare retroactivă a contacților este de 3 luni, în sifilisul secundar 6 luni, în stadiul precoce nonprimar-nonsecundar 2 ani și în stadiile tardive de 30 de ani. Tratament epidemiologic preventiv se recomandă pentru partenerii pacienților diagnosticați în stadiile de sfilis primar, secundar și precoce nonprimar-nonsecundar. [80]

Diagnostic clinic

Diagnosticul clinic al infecției luetice depinde de stadiul bolii.

Anamnestic, medicul curant trebuie să obțină informații privind istoricul sexual complet al pacientului, eventuale investigații anterioare sau un eventual tratament anterior al infecției luetice, contextul epidemiologic sugestiv (de ex., pentru o treponematoză nonvenerieană), istoricul obstetrical al persoanelor de sex feminin, precum și elemente de simptomatologie.

În stadiile precoce, examenul clinic trebuie să asigure inspecția completă a pielii și mucoaselor, mai ales a mucoasei anogenitale, mucoa-

sei orale, mucoasei conjunctivale, scalpului, regiunilor palmoplantare. În caz de simptomatologie sugestivă, un examen neurologic complet este, de asemenea, necesar.

În stadiile tardive ale infecției luetice, este necesar examen cutanat, examen al sistemului musculoscheletal, examen al aparatului cardiovascular (auscultație pentru eventuale sufluri de regurgitație aortică), examen neurologic (tremor intențional, disartrie, anomalii ale reflexelor osteotendinoase, anomalii de pupilă, ataxie senzorială). [64]

Investigații paraclinice. Diagnosticul paraclinic al infecției luetice include metode directe și metode indirecte de identificare a Tp.

Metode directe de identificare a Tp

a. Microscopia în câmp întunecat (ultramicroscopia, microscopia cu vedere laterală) este utilizată în diagnosticul sifilisului primar, secundar și congenital precoce. Se poate realiza pe preparate de la nivelul șancrului de inoculare, al leziunilor exsudative ale sifilisul secundar sau din secreții nazale la nou-născut. Testul are la bază vizualizarea Tp în preparat proaspăt și identificarea mișcărilor sale caracteristice de flexie și rotație. Spirocheta are aspect de tirbușon cu profil sinusoidal, cu arcuri egale. Examenul microscopic oferă posibilitatea diagnosticării infecției luetice înainte de pozitivarea testelor serologice. Rezultate fals-pozitive pot apărea prin incapacitatea ultramicroscopiei de a diferenția Tp de alte treponeme comensale, precum *Treponema denticole* la nivelul cavității orale sau *Treponema refringens* și *Treponema phagedenis* la nivelul tractului genitourinar. [7]. Pentru cazuri de rezultate fals-pozitive la nivel genital, se poate utiliza ca preparat aspiratul ganglionar, la nivelul căruia se poate izola Tp. Rezultate fals-negative pot apărea în caz de tratament local antiseptic sau antibiotic anterior sau în caz de suprainfecție secundară a leziunii. Se recomandă repetarea testării. În cazul sifilisului secundar, numărul mic de Tp la nivelul leziunilor determină frecvent rezultate negative. [45]. Recoltarea preparatului se realizează prin îndepărtarea eventualelor cruste, toaleta locală cu soluție salină, inducerea prin compresie a exsudatului seros și preluarea acestuia cu o lamă. Citirea rezultatului trebuie să aibă loc în primele 5-20 min (sensibilitatea de 74-79% scade ulterior, Tp își pierd mobilitatea) de către personal cu experiență. [45]. Leziunile uscate necesită grataj cu ajutorul unei curete Volkmann (mai frecvent în sifilisul secundar). Această metodă prelungește timpul de examinare prin necesitatea sedimentării eritrocitare.

b. Testul de fluorescență directă permite identificarea de Ac fluorescenți dirijați împotriva Tp. Preparatul poate fi conservat mai mult timp, comparativ cu cel utilizat în ultramicroscopie. Se poate utiliza și la nivelul cavităților orale și anale deoarece Ac identifică doar Tp. Este rar

utilizat în prezent, fiind înlocuit de alte metode de diagnostic. Are sensibilitate de 73-100%. [45]

c. Teste moleculare de amplificare genică: PCR (polymerase chain reaction) se utilizează pentru diagnosticul neurosifilisului și al sifilisului congenital. Testul de amplificare a ARN (test tip NAAT) are sensibilitate crescută comparativ cu PCR. Metoda este utilizată deocamdată doar în scop de cercetare. [42]

d. Altele: teste de imunohistochimie, hibridizare in situ, secvențiere ADN.

Metode indirecte de identificare a Tp

Includ testele serologice nontreponemice (TNT) și testele treponemice (TT).

Testele serologice oferă un diagnostic prezumptiv de sifilis, nici unul neputând diferenția Tp subspecia *pallidum* de alte Tp nonveneriene (*pertenue, endemicum, carateum*). [79]. Diferențierea acestora se bazează pe aspectul clinic, modalitatea de transmitere, regiunea geografică sau tehnici de secvențiere ADN. [81]

a. TNT (nespecifice, cardiolipinice, lipoidice, reaginice) identifică Ac denumiți impropriu reagine ce sunt dirijați împotriva unor antigene (Ag) lipoidice eliberate de celulele organismului gazdă și de către Tp.

Sunt reprezentate de:

– reacții de fixare a complementului (reacția Bordet-Wasserman): de interes istoric;

– reacții de floculare Ag-Ac, dintre care mai frecvent utilizate sunt:

1. VDRL (venereal disease research laboratory) utilizează ca Ag cardiolipină, lecitină și colesterol, iar ca substrat, ser inactivat încălzit;
2. RPR (rapid plasma reagin);
3. USR (unheated serum reagin) este similar VDRL, însă nu necesită încălzirea serului, întrucât Ag este prestabilizat;
4. TRUST (toluidine red unheated serum test) utilizează cărbune și pigment roșu pentru a îmbunătăți vizualizarea reacțiilor de floculare (se percep macroscopic);

– reacții de precipitare: MPR (microprecipitation reaction).

Rezultatul TNT poate fi de tip calitativ sau cantitativ, prin diluții seriate cu factor 2 (1:2, 1:4, 1:8 etc.), rezultatul fiind exprimat sub forma celei mai diluate probe ce își menține reactivitatea.

Un rezultat TNT pozitiv nu este suficient pentru diagnosticul infecției luetice, însă monitorizarea evoluției titrurilor TNT este utilă pentru evaluarea activității bolii și pentru a aprecia răspunsul la tratament.

TNT devin pozitive la 4-6 săptămâni de la inoculare, au sensibilitate de 100% la 12 săptămâni, ulterior putând deveni nonreactive în 25-30%

de cazuri în tardiv. [45]. Ulterior, titrul TNT scade, iar pentru considerarea eficienței tratamentului este necesară o scădere de cel puțin 4 ori (de exemplu, de la 1:16 la 1:4), de preferat a aceluiași test, în același laborator. În sifilisul primar, rezultatele pot deveni nonreactive în 60% din cazuri după 4 luni și în 100% cazuri după 12 luni. În sifilisul secundar, devin nonreactive după 12-24 de luni, iar în cel precoce nonprimar-nonsecundar după aproximativ 5 ani. În sifilisul tardiv, rezultatele pot fi negative chiar și în absența unui tratament anterior eficient. Pentru unii pacienți, TNT pot persista reactive toată viața („sechelă serologică"), adesea în titru scăzut, mai ales la persoanele coinfectate HIV. [45]

Monitorizarea pacienților se realizează prin TNT la debutul tratamentului, la o lună, la 3 luni, la 6 luni și apoi din 6 în 6 luni până la negativarea testelor sau până la persistența unui titru scăzut stabil mai mult de 1 an (în cazul pacienților cu sifilis precoce) sau 2 ani (în cazul pacienților cu sifilis tardiv), în absența altor factori de risc. În prezența factorilor de risc, se recomandă persistența monitorizării. [79]

Rezultate fals-negative se pot întâlni în următoarele situații: persoane coinfectate HIV, la scurt timp după inoculare, sifilis tardiv, „fenomen de prozonă" în sifilisul secundar (titrul crescut de Ac sau prezența de Ac blocanți inhibă reactivitatea TNT – 2% din cazuri). [42]

Rezultate fals-pozitive pot apărea în următoarele cazuri:

– situații acute (durată <6 săptămâni): sarcină, infecții (boală Lyme, leptospiroză, Cytomegalovirus, mononucleoză infecțioasă, Herpes simplex, Herpes zoster, varicelă, oreion, hepatită, toxoplasmoză, malarie, pneumonie etc.);

– afecțiuni cronice (durată >6 săptămâni): vârstnici, treponematoze nonveneriene, leucemie, limfom, infecție HIV, lepră, tuberculoză, boli autoimune (lupus eritematos sistemic, sclerodermie, boală mixtă de țesut conjunctiv, sindrom Sjögren, poliartrită reumatoidă, poliarterită nodoasă, ciroză biliară primitivă), droguri, ciroză alcoolică, neoplazii, malnutriție. [45]

b. TT (specifice) identifică Ac de tip IgM și IgG îndreptați împotriva unor Ag parțiale sau totale specifice *Tp*:

1. TPPA (Tp particle agglutination) utilizează ca Ag particule de gelatină;
2. MHA-TP (microhaemagglutination assay for Tp) detectează hemaglutinarea eritrocitară pasivă cu Tp;
3. FTA-ABS & FTA-ABS double-staining (fluorescent treponemal antibody absorption assay);
4. TPHA (Tp haemagglutination test);
5. EIAs (treponemal enzyme immunoassays);
6. CIAs (chemi-immunoluminescence assays);

7. TPI (Tp immobilization test) – serul pacienților infectați conțin Ac ce inactivează mobilitatea Tp în prezența complementului. Se utilizează tulpini Nichols virulente. Rezultatul este pozitiv dacă peste 50% dintre Tp sunt imobilizate, iar sub 20% – negativ. Este de interes istoric, întrucât durează mult și este costisitor.

8. Rapid point of care test – teste rapide, ce folosesc sânge capilar. Se utilizează în scop diagnostic în țările în curs de dezvoltare și de screening în țările dezvoltate. [42,79]. Nu au fost introduse în România.

TPPA și TPHA sunt ieftine, dar prezintă rezultate interpretabile. FTA-ABS sunt costisitoare și dificil de interpretat, se folosesc rar în prezent. EIA și CIA sunt costisitoare, automate, dar încă nestandardizate. [82]. Sunt mai dificil de realizat, dar au sensibilitate și specificitate mai bune în stadiile de sifilis primar, secundar și tardiv. Un rezultat TT pozitiv exclude posibilitatea unui rezultat TNT fals-pozitiv. [45]. TT rămân pozitive pe tot parcursul vieții (15-25% dintre pacienți pot prezenta rezultate negative după 2-3 ani). [42]

Rezultate pozitive ale ambelor categorii de teste (TNT și TT) confirmă diagnosticul de sifilis. Contextul clinic, epidemiologic și serologic permite însă diferențierea între cazurile cu infecție recentă și cele cu infecție veche, cazuri tratate anterior sau nu. [79]

Ambele teste pot avea rezultate negative în cazul pacienților imunodeprimați (frecvent pacienți coinfectați HIV) sau în cazul luesului malign.

– TT pozitiv și TNT negativ: pacient vindecat sau în 2/3 cazuri de sifilis primar;

– TT negativ și TNT pozitiv: 1/3 cazuri de sifilis primar sau sifilis secundar prin fenomen de prozonă. [79]

Screening-ul infecției luetice se poate realiza prin:

1. TT (de preferat în limita posibilităților EIA/CIA, mai ales în cazul donatorilor). Pentru confirmare, se recomandă un al doilea TT. În cazul unui rezultat pozitiv, se adaugă un TNT cantitativ.

2. TNT (RPR sau VDRL): pentru confirmare se adaugă un TT și eventual TNT se realizează cantitativ;

3. TT + TNT: se recomandă TNT cantitativ. [79]

În cazul unui rezultat negativ, se recomandă repetarea testelor de screening la 12 săptămâni în cazul contactului cu o persoană infectată luetic, la 3 luni în caz de comportament anterior la risc și la 2 săptămâni în cazul leziunilor genitale ulcerate în care ultramicroscopia sau PCR au fost negative. [7]

- ***Diagnosticul sifilisului congenital***

Transmiterea transplacentară a IgG materni treponemici și netreponemici complică diagnosticul sifilisului congenital. Nou-născuții din

mame cu rezultate pozitive ale infecției luetice necesită realizarea unui TNT cantitativ din ser (nu de la nivelul cordonului ombilical, posibilă contaminare). Rezultatul este sugestiv în cazul în care titrul este de cel puțin 4 ori mai mare decât cel al mamei. TT de tipul EIA IgM (Captia Syphilis MEIA) permite identificarea Ac de tip IgM.

Pentru nou-născuții simptomatici (de exemplu, coriză luetică) se pot realiza metode directe de diagnostic a Tp de la nivelul secrețiilor nazale. [45]

În cazul suspiciunii ridicate de sifilis congenital (lipsa tratamentului mamei cu mai mult de 4 săptămâni înainte de naștere, suspiciune de reinfecție sau recidivă) se recomandă realizarea unui examen clinic complet, radiografii de oase lungi (periostită) și examen LCR. [79]. Conform Ordinului MS, în România, pentru certificarea diagnosticului de sifilis congential se alcătuiește o comisie multidisciplinară coordonată de medicul dermatovenerolog.

- ***Diagnosticul neurosifilisului***

În caz de simptomatologie sugestivă, se recomandă examen fund de ochi, puncție lombară și CT cerebrală

Examenul LCR este indicat în următoarele cazuri: semne de infecție activă, semne oculare, auditive, neurologice, coinfecție HIV, eșec la tratament, persistența titrului TNT >1:32 mai mult de 1 an, tratament nonpenicilinic planificat. [45]. Poate evidenția: VDRL pozitivă (specificitate mare, însă un rezultat negativ nu exclude diagnosticul de neurosifilis), leucocite >5/mm^3, proteine crescute. Rezultate anormale ale examenului LCR necesită repetarea testului la 6 săptămâni – 6 luni de la încheierea tratamentului. [79]

- ***Diagnosticul manifestărilor cardiovasculare ale sifilisului terțiar***

Diagnosticul de sifilis trebuie luat în considerare la pacienții cu insuficiență aortică sau cu anevrism aortic toracic fără cauză aparentă. Se recomandă examen cardiac (auscultație pentru eventuale sufluri) și radiografie toracică antero-posterioară și profil stâng. [79]

- ***Diagnosticul manifestărilor oculare și auditive ale sifilisului terțiar***

Pierderea bruscă a vederii sau a auzului fără o cauză identificată trebuie să ridice suspiciunea diagnosticului de sifilis. Se recomandă îndrumarea pacientului către consult de specialitate oftalmologie și/sau ORL.

- ***Diagnosticul altor infecții transmisibile pe cale sexuală***

Pacienții diagnosticați cu sifilis adesea prezintă factori de risc pentru dobândirea altor infecții transmisibile pe cale sexuală. Se recomandă screening pentru astfel de patologii, mai ales pentru infecție HIV și infecție cu virus hepatitic B sau C. [79]

Diagnostic diferențial. Diagnosticul diferențial al sifilisului diferă în funcție de stadiul de evoluție al infecției.

Sifilisul primar

a. Șancrul de inoculare: Herpes simplex, șancru moale, limfogranulomatoză veneriană, balanită/vulvită candidozică erozivă, traumatisme locale, reacție postmedicamentoasă, carcinom spinocelular, afte bucale, boală Behçet, fisuri anale.

b. Adenopatia satelită: hernie inghinală, granulom inghinal, limfogranulomatoză veneriană, șancru moale. [45]

Sifilisul secundar

a. Sifilide cutanate maculare: pitiriazis rozat, eritem polimorf, tinea corporis, reacție postmedicamentoasă, rubeolă, rujeolă, mononucleoză infecțioasă.

b. Sifilide cutanate papuloase: eritem polimorf, psoriazis, pitiriazis rozat Gilbert, keratoză pilară, mastocitoză, mycosis fungoides;

– sifilide psoriaziforme: psoriazis gutat;

– sifilide lichenoide: lichen plan;

– sifilide foliculare: dermatită seboreică, lichen plan, lichen scrofulosorum, lichen nitidus, pitiriazis rubra pilar, keratoză pilară, lichen spinulos;

– sifilide corimbriforme: tinea corporis, eritem polimorf, pitiriazis rozat, granulom inelar, lupus eritematos subacut;

– sifilide pustuloase: impetigo, acnee, varicelă, variolă, ectima, piodermită;

– sifilide papulo-hipertrofice/sifilide verucoase: verucă vulgară, granulom inghinal, intertrigo micotic, lichen plan, lupus vulgar;

– sifilide frambesiforme: verucă vulgară.

c. Sifilide cutanate pigmentare: pitiriazis versicolor, vitiligo, xeroderma pigmentosum, erythema ab igne, sclerodermie, cloasmă, lepră, hiper-/hipopigmentări inflamatorii reziduale, cicatrice.

d. Sifilide cutanate ulcerate: pitiriazis lichenoid și varioliform acut, maladii buloase, sindrom Stevens-Johnson, reacții postmedicamentoase.

e. Sifilidele mucoasei bucale: afte bucale, boală Behçet, leucoplakie păroasă linguală, angină Vincent, angine virale/bacteriene, candidoză orală, lichen plan bucal, maladii buloase, Herpes simplex, traumatisme locale.

f. Sifilidele mucoasei genitale: condiloame acuminate, traumatisme locale, eritroplazie Queyrat.

g. Afectarea fanerelor în sifilisul secundar: alte cauze de alopecie (infecții micotice, lichen plan, lupus eritematos cronic, afectare tiroidiană, lepră), onicomicoză, psoriazis unghial, paronichie [60].

Sifilisul terțiar

– Manifestările cutanate ale sifilisului terțiar trebuie diferențiate de: epiteliom bazocelular sau spinocelular, sarcoidoză, carcinom metastatic,

limfom, sarcom, granulomatoză Wegener, leishmanioză, psoriazis, vasculită, lupus vulgar. [45]

– Pentru manifestările sistemice specifice se recomandă consult de specialitate neurologie, cardiologie, oftalmologie etc.

Tratament. Tratamentul sifilisului se realizează conform recomandărilor OMS și CDC, recomandări preluate în Ghidul European de „management al sifilisului" (2014). [79]. La nivel național, tratamentul sifilisului este descris în cadrul Ordinului Ministerului Sănătății (în prezent în vigoare Ordinul Ministerului Sănătății nr. 1342/2013). [78]

Tratamentul de elecție al sifilisului are la bază penicilina injectabilă. Eficiența tratamentului necesită un nivel al penicilinemiei mai mare de 0,018 mg/l, nivel considerat treponemicid, pentru cel puțin 7-10 zile (interval considerat necesar pentru acoperirea unui număr suficient de diviziuni ale Tp ce au loc la fiecare 30-36 de ore). În stadiile tardive este necesară o durată prelungită a tratamentului datorită diviziunii mai lente a Tp. Tratamentul de primă intenție, benzatinpenicilina G, 2 400 000 U, oferă un nivel treponemicid pentru aproximativ 21-28 de zile. În cazurile avansate de sifilis terțiar, pentru a atinge un nivel treponemicid la nivelul LCR, se preferă benzilpenicilina G cu administrare intravenoasă (i.v.). [79]

În prezent, nu există consens la nivel mondial privind doza și durata optimă în tratamentul infecției luetice. Tratamentul sifilisului se realizează în funcție de stadiul infecției.

Tratamentul sifilisului primar, secundar și precoce nonprimar-nonsecundar (<1 an de la incoluare):

a. Tratament de primă intenție:
   - Benzatinpenicilină G 2 400 000 U intramuscular (i.m.), o singură dată.

b. Tratament de linia a doua:
   - Procainpenicilină 600 000 U i.m., zilnic, timp de 10-14 zile.

c. În caz de patologii cu risc de sângerare:
   - Ceftriaxonă 500 mg – 1 g subcutanat (s.c.) sau intravenos (i.v.), zilnic, timp de 10 zile.
   - Doxiciclină 200 mg, zilnic, 14 zile (doză unică de 200 mg sau 100 mg × 2).
   - Azitromicină 2 g oral doză unică.

d. În caz de alergie la penicilină/refuz al tratamentului injectabil:
   - Doxiciclină 200 mg, zilnic, 14 zile (doză unică de 200 mg sau 100 mg × 2).
   - Azitromicină 2 g oral doză unică.

Tratamentul sifilisului tardiv (>1 an de la inoculare sau de durată necunoscută):

a. Tratament de primă intenție:
   - Benzatinpenicilină G 2 400 000 U i.m., 3 doze administrate săptămânal, în zilele 1, 8 și 15.

b. Tratament de linia a doua:
   - Procainpenicilină 600 000 U i.m., zilnic, timp de 17-21 de zile.

c. În caz de alergie la penicilină/refuz al tratamentului injectabil:
   - Doxiciclină 200 mg, zilnic, timp de 21-28 de zile (doză unică de 200 mg sau 100 mg × 2).

Tratamentul neurosifilisului și al sifilisului cu manifestări oculare sau auditive:

a. Tratament de primă intenție:
   - Benzilpenicilină 18 000 000-24 000 000 U i.v., zilnic (3 000 000-4 000 000 U la fiecare 4 ore), timp de 10-14 zile.

b. Tratament de linia a doua:
   - Ceftriaxonă 1-2 g i.v., zilnic, timp de 10-14 zile zile.
   - Procainpenicilină 1 200 000-2 400 000 U i.m. și probenecid 500 mg de patru ori pe zi, zilnic, timp de 10-14 zile.

c. În caz de alergie la penicilină se recomandă desensibilizare.

Tratamentul sifilisului congenital:

a. Tratament de primă intenție:
   - Benzilpenicilină G 150 000 U/kg, i.v. (în 6 doze, la fiecare 4 ore), timp de 10-14 zile.

b. Tratamentul preventiv al nou-născuților din mamă cu teste pozitive pentru infecție luetică se poate realiza cu benzatinpenicilină G 50 000 U/kg i.m., indiferent dacă mama a fost tratată sau nu.

Tratamentul cazurilor speciale:

Tratamentul pacienților coinfectați HIV prezintă aceleași recomandări ca în cazul pacienților fără infecție HIV asociată. Monitorizarea pacienților este esențială.

Tratamentul sifilisului în sarcină:

a. Tratament de primă intenție:
   - Benzatinpenicilină G 2 400 000 U i.m., o singură dată sau repetarea dozei în ziua 8.

b. Tratament de linia a doua:
   - Procainpenicilină 600 000 U i.m., zilnic, timp de 10-14 zile.

c. În caz de alergie la penicilină se recomandă desensibilizare și utilizarea penicilinei, fiind singurul antibiotic ce traversează placenta și tratează și o eventuală infecție a fătului. [45]. Doxiciclina nu se poate administra din cauza efectului său teratogen.

Tratamentul pacienților cu sifilis determinat de transplant de organ solid:

a. Tratament de primă intenție:
   - Benzatinpenicilină G 2 400 000 U i.m., 3 doze administrate săptămânal, în zilele 1, 8 și 15.

b. În caz de alergie la penicilină:
   - Doxiciclină 200 mg, zilnic, timp de 21-28 de zile (doză unică de 200 mg sau 100 mg × 2).

Tratamentul sifilisului în cazul indisponibilității medicației de primă intenție: în unele situații, tratamentul de primă intenție poate fi indisponibil. În aceste situații se recomandă tratamentul utilizat în cazul alergiei la penicilină.

a. Sifilis precoce:
   - Doxiciclină 200 mg, zilnic, 14 zile (doză unică de 200 mg sau 100 mg × 2).
   - Azitromicină 2 g oral doză unică.

b. Sifilis tardiv:
   - Doxiciclină 200 mg, zilnic, timp de 21-28 de zile (doză unică de 200 mg sau 100 mg × 2).

Reacții adverse și complicații ale tratamentului

a. Reacția Jarisch-Herxheimer este o reacție citokin-mediată determinată de eliberarea endotoxinelor treponemice prin distrugerea unui număr mare de spirochete la inițierea tratamentului penicilinic.

Este un eveniment acut ce apare în primele 12 ore de la inițierea terapiei, caracterizat prin febră, cefalee, mialgii, dureri osoase, limfadenopatie și agravarea leziunilor luetice. Se remite spontan în 24 de ore.

Apare mai frecvent în cazul tratamentului sifilisului precoce și poate avea complicații severe la gravide și nou-născuți.

Tratamentul este simptomatic și include administrarea de antialgice și antipiretice.

Prevenția reacției Jarisch-Herxheimer se poate realiza prin administrarea de prednisolon 20-60 mg, zilnic, timp de 3 zile și inițierea terapiei cu penicilină la 24 de ore de la prima doză.

b. Reacția procainică (psihoza procainică, mania procainică, sindromul Hoigne) apare imediat după administrarea i.v. accidentală a procain-penicilinei. Se manifestă prin halucinații, frică de deces și durează de obicei sub 20 de minute. Se recomandă administrarea de diazepam în caz de convulsii.

c. Reacții alergice în urma administrării de antibiotice. [7,79]

Monitorizarea pacienților se realizează cu ajutorul TNT, iar un răspuns adecvat la tratament este definit printr-o scădere a TNT de cel puțin 4 ori (de exemplu, de la 1:16 la 1:4) față de valoarea inițială, înaintea debutului tratamentului. Eșecul terapiei este reprezentat de lipsa atingerii acestei descreșteri timp de 12-24 de luni. [42]. Se preferă utilizarea aceluiași test, în același laborator. În sifilisul primar TNT pot deveni

nonreactive în 60% după 4 luni și în 100% cazuri după 12 luni. În sifilisul secundar TNT devin nonreactive după 12-24 de luni, iar în sifilisul precoce nonprimar-nonsecundar se negativează după aproximativ 5 ani. Pentru unii pacienți, TNT pot persista reactive toată viața, adesea în titru scăzut, mai ales la persoanele coinfectate HIV. [45]

Se recomandă monitorizarea răspunsului la tratament prin realizarea TNT la debut, la 1 lună de la inițierea terapiei, la 3 luni, la 6 luni și apoi din 6 în 6 luni până la negativarea testelor sau până la persistența unui titru scăzut stabil mai mult de 1 an (în cazul pacienților cu sifilis precoce) sau 2 ani (în cazul pacienților cu sifilis tardiv), în absența altor factori de risc. În prezența factorilor de risc, se recomandă persistența monitorizării. Rezultate anormale ale examenului LCR necesită repetarea testului la 6 săptămâni – 6 luni de la încheierea tratamentului. [79]

Prevenție:

Prevenție colectivă. Prevenția colectivă a infecției luetice are la bază implementarea unor programe eficiente de screening. Screening-ul donatorilor de sânge, preparate de sânge și de organe a contribuit major la prevenirea creșterii incidenței sifilisului. Screening-ul în sarcină asigură realizarea unui tratament corect, reducând numărul cazurilor de sifilis congenital. De asemenea, screening-ul persoanelor aflate la risc (persoane homosexuale de sex masculin, persoane ce practică sexul comercial) este o măsură importantă în combaterea acestei patologii.

Prevenția secundară, prin diagnosticul precoce, tratamentul corect al persoanelor infectate precum și notificarea partenerilor rămân elemente de bază pentru întreruperea lanțului de transmitere a infecției. [83,84]

Nu în ultimul rând, prevenția infecției luetice necesită implementarea unor programe de educație medicală și sexuală.

Prevenție individuală. Sifilisul este o patologie ce prezintă epidemiologie comună cu alte infecții transmisibile pe cale sexuală, principalele mijloace de prevenție a infecției fiind astfel reprezentate de abstinența sexuală, limitarea numărului de parteneri sexuali și utilizarea corectă a prezervativelor. [85]

Perspective. În prezent, nici o metodă de diagnostic a infecției luetice nu prezintă sensibilitate și specificitate de 100%, în orice stadiu al infecției. Dezvoltarea tehnicilor de diagnostic de laborator, precum și asigurarea acestora pe scară largă la nivel mondial rămân elemente necesare.

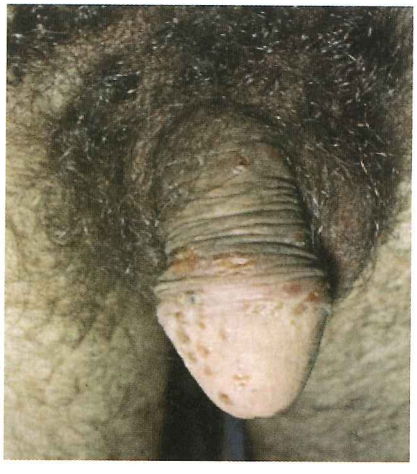
Profilaxia infecției luetice prin dezvoltarea unui vaccin este un punct de interes în ultimele decade, însă este îngreunată prin imposibilitatea cultivării Tp in vitro pe termen lung. Cu toate acestea, șansele cresc odată cu dezvoltarea unor noi tehnici de secvențiere completă a genomului Tp [86] și identificarea de ținte imunogenice, precum adezina vasculară Tp0751 (Pallilysin). [87]

Cazuri clinice

CAZ 1: TIPIC

Pacientă în vârstă de 26 de ani a solicitat consult de specialitate pentru o erupție asimptomatică alcătuită din papule arămii diseminate pe trunchi și membrele superioare. Examenul clinic a identificat poliadenopatie axilară, laterocervicală și epitrohleară. Pacienta neagă contact posibil infectant. Investigațiile de laborator au demonstrat VDRL și TPHA intens pozitive, susținând diagnosticul de sifilis secundar. A fost instituit tratament antitreponemic, iar monitorizarea ulterioară a demonstrat negativarea VDRL la 12 luni. Nu a fost posibilă identificarea partenerilor pentru notificare. (Imagine preluată din Colecția de cazuri clinice a Clinicii Dermatologie II Colentina.)

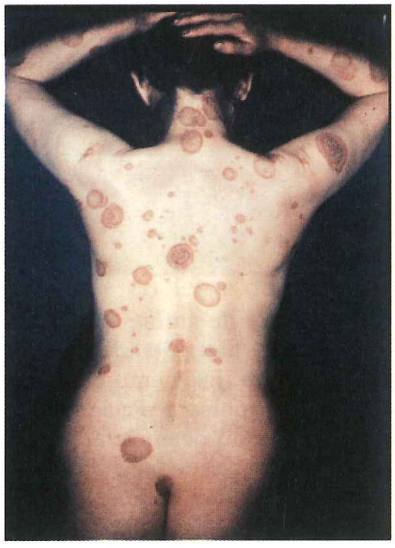
CAZ 2: ATIPIC



Pacient în vârstă de 31 de ani a solicitat consult de specialitate pentru o erupție pruriginoasă alcătuită din papule erodate de culoare roșie, dispuse

la nivelul glandului. Examenul clinic a identificat și alte leziuni similare, dar asimptomatice, la nivelul abdomentului. Era prezentă poliadenopatie axilară și laterocervicală. Pacientul recunoștea contact posibil infectant în urmă cu 3 luni. Investigațiile de laborator au demonstrat VDRL și TPHA intens pozitive, susținând diagnosticul de sifilis secundar. A fost instituit tratament antitreponemic, iar monitorizarea ulterioară a demonstrat negativarea VDRL la 12 luni. (Imagine preluată din Colecția de cazuri clinice a Clinicii Dermatologie II Colentina.)

CAZ 3: SEVER



Pacientă în vârstă de 36 de ani a solicitat consult de specialitate pentru o erupție asimptomatică alcătuită din plăci circulare bine delimitate cu aspect de cocardă (cercuri concentrice) și depozite scuamoase superficiale. Leziunile erau prezente la nivelul trunchiului și membrelor. Examenul clinic a identificat poliadenopatie axilară și laterocervicală. Pacienta avusese în antecedentele recente numeroase contacte sexuale posibil infectante. Investigațiile de laborator au demonstrat VDRL și TPHA pozitive, iar testul HIV a fost, de asemenea, pozitiv. Pacienta a fost îndrumată către un serviciu de boli infecțioase. (Imagine preluată din Colecția de cazuri clinice a Clinicii Dermatologie II Colentina.)

BIBLIOGRAFIE

1. Androphy E., Lowy D., Warts. In Wolff K., Goldsmith L., Katz S., Gilchrest B., Paller A., Leffell D. (eds.), Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 7th ed. McGraw-Hill Medical, New York, 2008, p. 1914-1923.
2. Clark E.G., Danbolt N., The Oslo study of the natural course of untreated syphilis: An epidemiologic investigation based on a re-study of the Boeck-Bruusgaard material. Med Clin North Am 1964;48:613.
3. Rosahn P.D., Autopsy studies in syphilis. 649 Information supplement #21. J Venereal Dis: U.S. Public Health Service Venereal Disease Division, Washington, DC, 1947.

4. Rockwell D.H., Yobs A.R., Moore M.B. Jr., The Tuskegee study of untreated syphilis; the 30th year of observation. Arch Intern Med 1964;114:792.
5. European Union. European Centre for Disease Prevention and Control. http://www.ecdc.europa.eu/
6. World Health Organisation, Sexually transmitted infections management guidelines, 1999. http://www.who.int/HIV_AIDS.
7. Sokolovski E., Frigo N., Rotanov S., Savicheva A., Dolia O., Kitajeva N., Hallén A., Unemo M., Domeika M., Ballard R., Network E.E., Guidelines for the laboratory diagnosis of syphilis in East European countries. J Eur Acad Dermatol Venereol 2009 Jun;23(6):623-32.
8. dos Santos Bet G.M., de Souza G.H., Croda J., Correa M.E., Motta-Castro A.R., Pompılio M.A., Simionatto S., Treatment Outcomes of Brazilian Inmates with Treponema pallidum and Human Immunodeficiency Virus Infection: A Prospective Cohort Study. Am J Trop Med Hyg 2018;98(6):1603-8.
9. Frith J., Syphilis – its early history and treatment until penicillin, and the debate on its origins. J Military Veterans Health (JMVH) 2012 Dec;20(4):49.
10. Baumgartner L., Fulton J.F., A Bibliography of the Poem Syphilis, Sive Morbus Gallicus by Girolamo Fracastoro, of Verona. Yale University Press, 1935.
11. Waugh M., The centenary of Treponema pallidum: on the discovery of Spirochaeta pallida. SKinMed: Dermatology for the Clinician 2005 Sep;4(5):313-5.
12. Luger A., The significance of Karl Landsteiner's works for syphilis research. 1991:146-151.
13. Ros-Vivancos C., González-Hernández M., Navarro-Gracia J.F., Sánchez-Payá J., González-Torga A., Portilla-Sogorb J., Evolución del tratamiento de la sífilis a lo largo de la historia. Rev Esp Quimioter 2018 Dec;31(6):485.
14. Austin S.C., Stolley P.D, Lasky T., The history of malariotherapy for neurosyphilis: Modern parallels. JAMA 1992 Jul 22;268(4):516-9.
15. Douglas J.M., Penicillin treatment of syphilis. JAMA 2009 Feb 18;301(7):769-71.
16. News Medical Life Sciences, Syphilis History, Aug 2018. Available from: https://www.news-medical.net/health/Syphilis-History.aspx. Accessed on 22nd Dec 2018.
17. Singh A.E., Romanowski B., Syphilis: review with emphasis on clinical, epidemiologic, and some biologic features. Clin Microbiol Rev 1999 Apr 1;12(2):187-209.
18. Centurion-Lara A., Castro C., Castillo R., Shaffer J.M., Van Voorhis W.C., Lukehart S.A., The flanking region sequences of the 15-kDa lipoprotein gene differentiate pathogenic treponemes. J Infect Dis 1998 Apr 1;177(4):1036-40.
19. Radolf J.D., Deka R.K., Anand A., Šmajs D., Norgard M.V., Yang X.F., Treponema pallidum, the syphilis spirochete: making a living as a stealth pathogen. Nat Rev Microbiol 2016 Dec;14(12):744.
20. Weinstock G.M., Hardham J.M., McLeod M.P., Sodergren E.J., Norris S.J., The genome of Treponema pallidum: new light on the agent of syphilis. FEMS Microbiol Rev 1998 Oct 1;22(4):323-32.
21. Tong M.L., Zhao Q., Liu L.L., Zhu X.Z., Gao K., Zhang H.L., Lin L.R., Niu J.J., Ji Z.L., Yang T.C., Whole genome sequence of the Treponema pallidum subsp. pallidum strain Amoy: An Asian isolate highly similar to SS14. PloS One 2017 Aug 7;12(8):e0182768.
22. Naqvi A., Shahbaaz M., Ahmad F., Hassan M.I., Identification of functional candidates amongst hypothetical proteins of Treponema pallidum ssp. pallidum. PloS One 2015 Apr 20;10(4):e0124177.
23. Leinsoo A.T., Shaskol'skii B.L., Dement'eva E.I., Gryadunov D.A., Kubanov A.A., Chestkov A.V., Obraztsova O.A., Shpilevaya M.V., Deryabin D.G., Oligonucleotide microchip for the identification of infectious agents of reproductive system with simultaneous analysis of determinants of resistance to antimicrobial substances. Bull Exp Biol Med 2017 Nov 1;164(1):54-60.
24. LaFond R.E., Lukehart S.A., Biological basis for syphilis. Clin Microbiol Rev 2006 Jan 1;19(1):29-49.
25. Edwards E.A., Detecting Treponema pallidum in primary lesions by the fluorescent antibody technique. Public Health Rep 1962;77:427-43.
26. Jue R., Puffer J., Wood R.M., et al, Comparison of the fluorescent and conventional darkfield methods for the detection of Treponema pallidum in syphilitic lesions. Am J Clin Pathol 1967;47:809-11.
27. Kellogg O.S., Deacon W.E., A new rapid immunofluorescent staining technique for identification of Treponema pallidum and Neisseria gonorrhoeae. Proc Soc Exp Biol Med 1964;115:963-5.

28. Edmondson D.G., Hu B., Norris S.J., Long-term in vitro culture of the syphilis spirochete Treponema pallidum subsp. pallidum. MBio 2018 Jul 5;9(3):e01153-18.
29. Rompalo A.M., Can syphilis be eradicated from the world?. Curr Opin Infect Dis 2001 Feb 1;14(1):41-4.
30. World Health Organization Global Health Sector Strategy on sexually transmitted infections, 2016-2021. WHO, Geneva, Switzerland, 2016.
31. Smolak A., Rowley J., Nagelkerke N., Kassebaum N.J., Chico R.M., Korenromp E.L., Abu-Raddad L.J., Trends and predictors of syphilis prevalence in the general population: Global pooled analyses of 1103 prevalence measures including 136 million syphilis tests. Clin Infect Dis 2017 Nov 9;66(8):1184-91.
32. World Health Organisation, Report on global sexually transmitted infection surveillance, 2012. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85376/9789241505895_eng.pdf?sequence=1. Accesssed on 24 Dec 2018.
33. World Health Organisation, Report on global sexually transmitted infection surveillance, 2018. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/277258/9789241565691-eng.pdf?ua=1. Accesssed on 24 Dec 2018.
34. World Health Organisation, Global Health Observatory (GHO) data on Sexually Transmitted Infections, 2018. Available from: https://www.who.int/gho/sti/en/. Accesssed on 24 Dec 2018.
35. European Center for Disease Prevention and Control, Disease data from ECDC Surveillance, Atlas – syphilis, 2018. Available from: https://ecdc.europa.eu/en/syphilis/surveillance-and-disease-data/disease-data-atlas. Accesssed on 24 Dec 2018.
36. Centers for Disease Control and Prevention, Syphilis – CDC Fact Sheet (Detailed). Nov 2017. Available from https://www.cdc.gov/std/syphilis/stdfact-syphilis-detailed.htm. Accesssed on 24 Dec 2018.
37. Ministerul Sănătății, Ordin nr. 1.070 din 25 august 2004 al Ministrului Sănătății pentru aprobarea programului de supraveghere și control al infecțiilor cu transmitere sexuală (ITS), Sep 2014. Available from: http://www.cdep.ro/pls/legis/legis_pck.htp_act_text?idt=58380. Accesssed on 24 Dec 2018.
38. Institutul Național de Sănătate Publică – Centrul Național de Supraveghere și Control al Bolilor Transmisibile, Analiza evoluției bolilor transmisibile aflate în supraveghere. Raport pentru anul 2017. Oct 2018. Available from: http://www.cnscbt.ro/index.php/rapoarte-anuale/1003-analiza-evolutiei-bolilor-transmisibile-aflate-in-supraveghere-raport-pentru-anul-2017/file. Accesssed on 24 Dec 2018.
39. Institutul Național de Sănătate Publică – Centrul Național de Supraveghere și Control al Bolilor Transmisibile, Raport pentru anul 2008, Analiza evoluției bolilor transmisibile aflate în supraveghere, August 2008. Available from: http://www.cnscbt.ro/index.php/rapoarte-anuale/934-analiza-evolutiei-bolilor-transmisibile-aflate-in-supraveghere-raport-pentru-anul-2007/file. Accesssed on 24 Dec 2018.
40. Stoltey J.E., Cohen S.E., Syphilis transmission: a review of the current evidence. Sex Health 2015 Apr;12(2):103-9.
41. Hook III E.W., Marra C.M., Acquired syphilis in adults. N Engl J Med 1992 Apr 16;326(16):1060-9.
42. Griffiths C., Barker J., Bleiker T., Chalmers R., Creamer D. (eds.), Rook's textbook of dermatology, 8th ed. Wiley Blackwell/John Wiley&Sons, 2016, p. 1575.
43. Peeling R.W., Hook E.W., The pathogenesis of syphilis: the Great Mimicker, revisited. J Pathol: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland 2006 Jan;208(2):224-32.
44. Baker-Zander S.A., Hook E.W., Bonnin P., Handsfield H.H., Luke S.A., Antigens of Treponema pallidum recognized by IgG and IgM antibodies during syphilis in humans. J Infect Dis 1985;151:264-272,47.
45. Androphy E., Lowy D., Warts. In Wolff K., Goldsmith L., Katz S., Gilchrest B., Paller A., Leffell D. (eds.), Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 7th ed. McGraw-Hill Medical, New York, 2008, p. 473-474.
46. Cruz A.R., Ramirez L.G., Zuluaga A.V., Pillay A., Abreu C., Valencia C.A., La Vake C., Cervantes J.L., Dunham-Ems S., Cartun R., Mavilio D., Immune evasion and recognition of the syphilis spirochete in blood and skin of secondary syphilis patients: two immunologically distinct compartments. PLoS Neglect Trop D 2012 Jul 17;6(7):e1717.
47. Baughn R.E., Musher D.M., Secondary syphilitic lesions. Clin Microbiol Rev 2005 Jan 1;18(1):205-16.
48. Chapel T.A., The variability of syphilitic chancres. Sex Transm Dis 1978;5(2):68-70.
49. Lautenschlager S., Cutaneous manifestations of syphilis. Am J Clin Dermatol 2006 Oct 1;7(5):291-304.

50. Lautenschlager S., Sexually transmitted infections in Switzerland: return of the classics. Dermatology 2005;210(2):134-42.
51. Mattei P.L., Beachkofsky T.M., Gilson R.T., Wisco O.J., Syphilis: a reemerging infection. Am Fam Physician 2012 Sep 1;86(5).
52. Ramoni S., Cusini M., Gaiani F., Crosti C., Syphilitic chancres of the mouth: three cases. Acta Derm Venereol 2009 Oct 1;89(6):648-9.
53. Bader U., Schmid-Grendelmeier P., Atypical manifestation of primary syphilis. Am J Med 2000 Apr 15;108(6):521-2.
54. Bernabeu-Wittel J., Rodríguez-Cañas T., Conejo-Mir J., Primary syphilitic chancre on the hand with regional adenopathy. Sex Transm Dis 2010 Jul 1;37(7):467.
55. Ripa A.S., Bartlett A.G., Extragenital chancre of the ear. Arch Dermatol Syphilol 1947 Aug 1;56(2):264-6.
56. Mainetti C., Scolari F., Lautenschlager S., The clinical spectrum of syphilitic balanitis of Follmann: report of five cases and a review of the literature. J Eur Acad Dermatol Venereol 2016 Oct;30(10):1810-3.
57. Liu X.K., Wang Z.S., Li J., Kissing chancre of primary syphilis. ID Cases. 2017;7:38.
58. Headley J.L., Pilest N., Posnikoff J., Spence C.H., Nontypical Syphilitic Chancres. Arch Dermatol 1981 Jan 1;117(1):2.
59. Pan X., Zhu X., Li Q.Q., Syphilis manifesting as a nasopharyngeal carcinoma with cervical lymphadenopathy: A case report. Exp Ther Med 2012 Jun 1;3(6):1023-5.
60. Baughn R.E., Musher D.M., Secondary syphilitic lesions. Clin Microbiol Rev 2005 Jan 1;18(1):205-16.
61. Mullooly C., Higgins S.P., Secondary syphilis: the classical triad of skin rash, mucosal ulceration and lymphadenopathy. Int J STD AIDS 2010 Aug;21(8):537-45.
62. de Paulo L.F., Servato J.P., Oliveira M.T., Durighetto A.F. Jr., Zanetta-Barbosa D., Oral manifestations of secondary syphilis. Int J Infect Dis 2015 Jun 1;35:40-2.
63. Di Biagio A., Taramasso L., Gustinetti G., Riccardi N., Viscoli C., Onychomadesis in a male patient with secondary syphilis.
64. Kingston M., French P., Goh B., Goold P., Higgins S., Sukthankar A., Stott C., Turner A., Tyler C., Young H., UK national guidelines on the management of syphilis 2008. Int J STD AIDS 2008 Nov;19(11):729-40.
65. Bittencourt M.D., Brito A.C., Nascimento B.A., Carvalho A.H., Drago M.G., Nodular tertiary syphilis in an immunocompetent patient. An Bras Dermatol 2016 Aug;91(4):528-30.
66. Centers for Disease Control and Prevention, Syphilis (Treponema pallidum) 2018 Case Definition. Available from https://wwwn.cdc.gov/nndss/conditions/syphilis/case-definition/2018/. Accesssed on 28 Dec 2018.
67. Lanigan-O'Keeffe F.M., Pseudo-chancre Redux. Br Med J 1965 Jul 24;2(5455):212.
68. O'Brien J.F., Smith C.A., Fisherkeller M.A., Cardiovascular syphilis: a clinical study of 578 cases. Br J Vener Dis 1955 Jun;31(2):74.
69. Timmermans M., Carr J., Neurosyphilis in the modern era. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004 Dec 1;75(12):1727-30.
70. Phiske M.M., Current trends in congenital syphilis. Indian J Sex Transm Dis 2014 Jan;35(1):12.
71. Sharma V.K., Khandpur S., Changing patterns of sexually transmitted infections in India. Natl Med J India 2004;17:310-9.
72. Arnold S.R., Ford-Jones E.L., Congenital syphilis: A guide to diagnosis and management. Paediatr Child Health 2000 Nov 1;5(8):463-9.
73. Buchacz K., Patel P., Taylor M., Kerndt P.R., Byers R.H., Holmberg S.D., Klausner J.D., Syphilis increases HIV viral load and decreases CD4 cell counts in HIV-infected patients with new syphilis infections. AIDS 2004;18(15):2075-2079.
74. Narula T., Kamboj S., Martinez J., Engel L.S., Co-infection: HIV and the great mimic syphilis. HIV Clin 2010;22(2):7-10.
75. Dhaliwal S., Patel M., Menter A., Secondary syphilis and HIV. In Taylor & Francis, Bay Univ Med Cent Proc 2012 Jan 1;25:1,87-89.

76. Wahab A.A., Rahman M.M., Mohammad M., Hussin S., Case series of syphilis and HIV co-infections. Pakistan J Med Sci 2013 May;29(3):856.
77. Peterman T.A., Kidd S.E., Trends in Deaths Due to Syphilis, United States, 1968-2015. Sex Trans Dis 2019 Jan 1;46(1):37-40.
78. Ministerul Sănătății, Anexa 1 a Ordinului Ministerului Sănătății nr. 1342/2013, Ghid de diagnostic și tratament al infecțiilor cu transmitere sexuală 2013. Available from: https://cnscbt.ro/index.php/metodologii/infectii-cu-transmitere-sexuala-its/148-ordin-its-1342-pentru-tratamentul-si-declararea-cazurilor-de-its/file. Accesssed on 30 Dec 2018.
79. Janier Á., Hegyi V., Dupin N., Unemo M., Țiplică G.S,. Potočnik M., French P., Patel R., 2014 European guideline on the management of syphilis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2014 Dec 1;28(12):1581-93.
80. Țiplică G.S., Radcliffe K., Evans C., Gomberg M., Nandwani R., Rafila A., Nedelcu L., Sălăvăstru C., 2015 European guidelines for the management of partners of persons with sexually transmitted infections. J Eur Acad Dermatol Venereol 2015 Jul;29(7):1251-7.
81. Pillay A., Chen C.Y., Reynolds M.G., et al, Laboratory-confirmed case of yaws in a 10-year-old boy from the Republic of the Congo. J Clin Microbiol 2011;49:4013-4015.
82. Ballard R., Hook E.W. III., Syphilis. In Unemo M., Ballard R., Ison C., Lewis D., Ndowa F., Peeling R. (eds.), Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections, including human immunodeficiency virus. World Health Organization (WHO), Geneva, Switzerland, 2013, p. 107-129.
83. Engelgau M.M., Woernie C.H., Rolfs R.T., et al., Control of epidemic syphilis: the results of an intervention campaign using social networks. Sex Transm Dis 1995;22:203-9.
84. Kohl K.S., Farley T.A., Ewell J., Scioneaux J., Usefulness of partner notification for syphilis control. Sex Transm Dis 1999;26:201-7.
85. Holmes K.K., Levine R., Weaver M., Effectiveness of condoms in preventing sexually transmitted infections. Bull World Health Organ 2004;82:454-61.
86. Grillová L., Giacani L., Mikalová L., Strouhal M., Strnadel R., Marra C., Centurion-Lara A., Poveda L., Russo G., Čejková D., Vašků V., Sequencing of Treponema pallidum subsp. pallidum from isolate UZ1974 using Anti-Treponemal Antibodies Enrichment: First complete whole genome sequence obtained directly from human clinical material. PloS One. 2018 Aug 21;13(8):e0202619.
87. Kao W.C., Pětrošová H., Ebady R., Lithgow K.V., Rojas P., Zhang Y., Kim YE, Kim Y.R., Odisho T., Gupta N., Moter A., Identification of Tp0751 (pallilysin) as a Treponema pallidum vascular adhesin by heterologous expression in the Lyme disease spirochete. Sci Rep 2017 May 8;7(1):1538.

LIMFOGRANULOMATOZA VENERIANĂ

Simona Roxana Georgescu, Mircea Ștefan Tampa, Vasile Benea

Definiție. Limfogranulomatoza venerianã (LGV, boala Nicolas-Favre) este o boală infecțioasă, cu transmitere predominant sexuală, cauzată de *Chlamydia trachomatis,* serotipurile L1, L2 și L3. [1,2]

Istoric. Limfogranulomatoza venerianã a fost descrisă pentru prima dată de către Wallace, în 1833, și încadrată nosologic de către Durand, Nicolas și Favre în 1913. [3]. Relativ recent, pe fondul epidemiilor de

proctită întâlnită la indivizi MSM (men who have sex with men) din Europa și Statele Unite, a fost identificată varianta L2b, plasând astfel cazurile de LGV din țările civilizate ca vârf al unei epidemii lente. [4]

Etiologie. Chlamydia trachomatis, microorganism cu habitat obligatoriu intracelular, poate fi prezentă sub două forme:

a. corpi elementari, mici, metabolic inactivi și infecțioși, purpurii în colorație Giemsa;

b. corpi reticulari, mai mari, metabolic activi și neinfecțioși, albaștri în colorație Giemsa.

În funcție de prezența proteinelor membranare, se diferențiază mai multe serotipuri:

– serotipurile A, B și C, care cauzează trahomul (infecția oculară);

– serotipurile D-K, responsabile pentru infecții genitale, oculare și respiratorii;

– serotipurile L1, L2 și L3 care determină limfogranulomatoza venerianã (LGV). [1,5,6]

Epidemiologie. Limfogranulomatoza venerianã este sporadică în Europa, America de Nord și Australia și endemică în Africa de Nord și de Vest, America Centrală și de Sud, India și sud-estul Asiei. Până la 20% dintre ulcerele genitale din Africa și India sunt raportabile infecției cu Chlamydia trachomatis. Considerată o afecțiune rară în Europa, în anul 2003 s-a înregistrat o epidemie în Rotterdam (Olanda), însoțită de rapoarte de cazuri asemănătoare din Statele Unite și alte țări europene (Italia, Spania) [7-10]; pacienții afectați au fost indivizi HIV pozitivi, homosexuali, care au prezentat proctită cu C. trachomatis L2b. Tulpina identificată în Amsterdam era prezentă încă din anii '80 în San Francisco, Statele Unite. [4,6]. Cazuri rare de LGV cu serotipul L2b au fost indentificate și la persoane heterosexuale; Peuchant și colab. descriu în 2011 primul caz de proctită cu serotipul L2b la femeie [11], dar transmiterea LGV în cadrul contactelor sexuale heterosexuale rămâne incertă. [12]

LGV este frecventă în decadele 2-4 de viață, în arii urbane cu status socio-economic scăzut și precaritate. Transmiterea se realizează prin contact direct cu secreții infectante, de regulă sexual (oral, vaginal sau anal). Sexul anal receptiv reprezintă, ca și în cazul altor boli cu transmitere sexuală, un factor de risc mai important decât sexul anal intromisiv.

Nu toate cazurile de LGV sunt simptomatice. Riscul de a dezvolta manifestări clinice este de 6 ori mai ridicat la bărbați, comparativ cu femeile. [1]. Femeile infectate asimptomatice reprezintă un rezervor de infecție; spre deosebire de acestea, homosexualii cu LGV cu localizare rectală sau uretrală a microorganismului prezintă manifestări clinice în 94% din cazuri. [1]

Un factor predispozant al transmiterii LGV în cazul bărbaților cu prostatită, întâlnit în cazul epidemiilor în țările civilizate ale Europei, este practicarea sexului anal, posibil ca urmare a inducerii unor traume mecanice mai ample ca intensitate și suprafață afectată. [13]

Omul este singura gazdă naturală a bacteriei. [5]

Patogenie. Dacă serotipurile A-K se limitează la afectarea mucoaselor, serotipurile L sunt mai invazive, cu o mare afinitate pentru macrofage, pe care le colonizează după inocularea pe suprafețele mucoase de contact, unde se leagă de diverși receptori, precum cel pentru heparan sulfat, ulterior replicându-se în aceste celule de-a lungul traiectului lor spre ganglionii limfatici, ducând la limfadenită. [1,5-7]. Dacă tulpinile D-K prezintă tropism pentru epiteliile columnare genitale, tulpinile L nu prezintă tropism, putând invada orice suprafață mucoasă, însă, spre deosebire de alte serovariante, pot penetra membrana bazală, diseminând astfel în final la nivelul ganglionilor limfatici. Aici determină inflamație și fibroză; într-un număr redus de cazuri, infecția poate disemina. [7]

Corpii elementari, metabolic inactivi, cu membrană, asemănători funcțional unor spori, sunt cei care realizează infectarea celulelor țintă prin atașare de membrana celulară, urmată de internalizare prin variate tipuri de endocitoză (pinocitoză, endocitoză mediată de receptori, endofagocitoză). Pătrunderea în celule este urmată de inhibarea fuzionării veziculelor intracitoplasmatice formate cu lizozomii. Ulterior, corpii elementari devin corpi reticulari, metabolic activi, realizând înmulțirea bacteriei, proces care necesită triptofan în cazul tulpinilor oculare și metionină pentru tulpinile care determină LGV. [2]. Concomitent sunt produse proteine care duc la remodelarea citoscheletului celulei gazdă în sensul permiterii formării incluziunii chlamydiene și sunt blocate, cu intensități variabile, căile activării apoptozei, morții celulare programate, permițând astfel bacteriei să se dezvolte intracelular, fără distrugerea celulei gazdă. [2,14]

Clinică. *Incubația* este de 3-30 de zile.

Infecția prezintă trei stadii clinice.

Stadiul primar se caracterizează prin apariția șancrului, la 3-30 de zile de la infectare. [7]. Șancrul poate fi unic sau multiplu și se manifestă prin apariția unei/unor papule eritematoase/ulcerații herpetiforme/eroziuni de 5-8 mm, eritematoase, moi, nedureroase, situate la poarta de intrare, de regulă genital, cu vindecare spontană în doar câteva zile, cu restitutio ad integrum, uneori scăpând atenției pacientului. La bărbați leziunea este situată la nivelul șanțului coronal, prepuțului sau glandului penian, în timp ce la femei localizarea de predilecție este peretele posterior al vaginului, mai rar vulva sau cervixul. [1,2,5,7]

Stadiul secundar, datorat diseminării limfatice și hematogene, survine la câteva săptămâni de la apariția primelor leziuni la locul de inoculare și se caracterizează prin:

a. Sindromul inghinal (sindrom genital acut). Sindromul apare mai frecvent la bărbați și mai rar la femei (20% dintre femeile cu LGV). Se manifestă ca adenopatie inghinală și/sau femurală apărută la 1-4 săptămâni de la dezvoltarea șancrului; de regulă, adenopatia este unilaterală, dar în aproximativ 1/3 din cazuri poate fi bilaterală. [7]

Adenopatia este inflamatorie, cu tegumentul supraiacent ganglionilor afectați eritematos. Ulterior ganglionii devin fluctuanți și coalescenți (1-2 săptămâni) și apoi fistulizează; fistulizarea centrală apare la o treime dintre pacienți. [7]. Evoluează spre abcedare multiloculară, cu formare de fistule, cu vindecare cu cicatrice inestetice; în lipsa fistulizării, se formează mase pseudotumorale indurate. [7]

Când sunt afectate două grupuri de ganglioni, de o parte și de cealaltă a ligamentului inghinal, apare așa-numitul „semn al jgheabului", patognomonic pentru LGV; acesta este de regulă unilateral și apare în doar 1-2 cazuri din 10. [7]. Limfadenita regresează spontan în 8-12 săptămâni.

Sindromul inghinal apare mai rar la femei, întrucât drenajul limfatic din zona cervixului și a peretelui posterior al vaginului se realizează în ganglionii situați intern, retroperitoneal; în acest caz, asociază durere abdominală sau lombară. [1,5,7]

b. Sindromul rectal. Este mai frecvent la femei, datorită particularității drenajului limfatic în 2/3 proximale ale vaginului; la bărbat, apare în cazul inoculării în urma sexului anal receptiv la homosexuali. Clinic, se manifestă prin prurit anal, dureri, tenesme rectale, secreție mucosanguinolentă rectală, diaree/constipație și durere hipogastrică. Deși se întâlnește frecvent la homosexuali HIV pozitivi, aspectele clinice în cazul sindromului rectal nu diferă în funcție de statusul HIV. [1]. Rareori, pot apărea mase pseudotumorale rectale care să prezinte la examinarea histopatologică limfoproliferare intensă, mimând limfomul non-Hodgkin cu celule B. [15]. Pallawela și colaboratorii au arătat, într-un studiu publicat în iunie 2014 și efectuat pe un număr de 98 de cazuri, că tenesmele rectale în combinație cu constipația la persoane cu orientare de tip homosexual reprezintă o suspiciune serioasă de LGV. [16]

Factorii de risc la bărbații homosexuali par să fie: sexul anal receptiv neprotejat, contactele sexuale anonime, sexul anal insertiv neprotejat (risc la jumătate comparativ cu sexul anal receptiv), efectuarea de dușuri rectale înaintea actului sexual. [17]

Stadiul secundar poate asocia manifestări generale, cum ar fi: febră, stare generală alterată, artralgii, irită, meningoencefalită, hepatosplenomegalie, inapetență, greață și vărsături. [1]. Se asociază cu eritem nodos,

eritem polimorf, fotosensibilitate (35% din cazuri), urticarie, exanteme variate (inclusiv exantem scarlatiniform). [1]

Stadiul terțiar este urmarea netratării infecției în stadiul secundar și constă în stricturi uretrale, fistule, elefantiazis genital, protruzii ale țesutului limfatic prin canalul anal, proctită cronică, abcese perianale, estiomen, limfangită, fistule rectovaginale, aspect de penis deformat (penis „în saxofon"). [7]

Pot fi întâlnite și situații particulare, în funcție de modalitatea de transmitere și calea de inoculare:

– infecția orofaringiană: inițial vezicule la nivelul cavității orale, tonsilită, ulterior adenopatie cervicală, axilară sau toracică; trebuie diferențiată de limfom. [1,18,19]

– autoinocularea oculară: conjunctivită cu adenopatie preauriculară;

– inhalarea accidentală în laborator: pneumonie cu adenopatie mediastinală/supraclaviculară. [1]

Complicații. LGV poate asocia artrită reactivă la pacienți HLA B-27 pozitivi, mai rar modificări imunitare, de la gamaglobulinemie la limfom fatal. [1,20-22]

Diagnostic. LGV este suspectată la pacienții cu ulcerații genitale, fistule perianale și adenopatie sugestivă, în context epidemiologic.

Diagnosticul de laborator se bazează pe evidențierea C. trachomatis la nivelul ganglionilor, ulcerațiilor genitale sau anorectale. Stabilirea implicării serovariantelor L este relativ dificilă, testele specifice nefiind disponibile pe scară largă actualmente.

Evidențierea C. trachomatis se poate face în culturi de țesuturi sau ou embrionat sau prin identificare antigenică directă: preparatele din produse biologice se tratează cu anticorpi (Ac) fluorescenți. Privitor la evidențierea răspunsului imun, pot fi efectuate teste serologice ce evidențiază Ac anti-Chlamydia. Reacțiile au o sensibilitate bună, dar specificitate redusă (nu pot diferenția serotipurile L1-L3 de alte serotipuri de Chlamydia care pot determina infecții genitale), și, mai mult, nu diferențiază între infecțiile recente și cele vechi. Un titru de peste 1/256 la reacția de fixare a complementului este înalt sugestiv pentru LGV. [1,7]. De asemenea, o creștere de 4 ori a titrului la reacția de fixare a complementului pe parcursul a 2 săptămâni poate fi considerată sugestivă. [7]. Se mai poate apela la imunofluorescență și reacții imunoenzimatice.

Intradermoreacția (IDR) Frei de evidențiere a hipersensibilității la antigene chlamydiene este actualmente doar de interes istoric. [5]

Materialul biologic de analizat poate fi obținut din aspirat din ganglionii inflamați, după injectarea în prealabil a 2-5 ml de ser fiziologic.

Anoscopia evidențiază ulcerații superficiale și țesut de granulație, limitate la ultimii 10 cm ai canalului anorectal. [1]

Examinarea histopatologică evidențiază granuloame și sinusuri de fistulizare, fără a fi specifică pentru LGV. [1]

Diagnostic diferențial. Diagnosticul diferențial este pendinte de stadiul infecției. Astfel, în stadiul primar LGV trebuie diferențiată de alte afecțiuni genitale care determină eroziuni/ulcerații (sifilis, șancru moale, granulom inghinal, herpes simplex, herpes zoster), alte infecții chlamydiene, ulcerații traumatice și/sau facticiale, eritem fix postmedicamentos. În stadiul secundar și terțiar trebuie diferențiată LGV de alte afecțiuni care determină adenopatie (sifilis, șancru moale ș.a.), afecțiuni inflamatorii locale de variate cauze care duc la apariția de adenopatie reactivă inghinală, infecții mycobacteriene, hernii inghinale sau femurale nonreductibile, proctite de diverse cauze, inclusiv cauze traumatice/mecanice, abcese perianale de variate alte cauze, filarioze, limfoame, boală Hodgkin, mononucleoză.

Tratament. Obiectivele tratamentului sunt reprezentate de vindecarea infecției și prevenirea complicațiilor (fistule, stricturi, ulcerații) și a transmiterii. De asemenea, și partenerii pacienților trebuie tratați. Tratamentul antibiotic în fazele acute ale infecției este curativ; sindromul clinic anorectal răspunde mai bine/mai rapid decât sindromul inghinal/genital. [1]

Având în vedere invazivitatea crescută a serotipurilor L de Chlamydia care determină LGV, se recomandă cure mai lungi de tratament, comparativ cu infecțiile chlamydiene necomplicate, cu serotipurile D-K. Schemele recomandate de către CDC se bazează pe doxiciclină și eritromicină, întrucât datele referitoare la utilizarea azitromicinei și a chinolonelor sunt momentan limitate; cu toate acestea, există cazuri raportate de eficiență a acestora din urmă.

Se recomandă: Doxiciclină 100 mg × 2/zi, pentru 21 zile.

Alternative: Eritromicină 500 mg × 4/zi, pentru 21 de zile.

Adenopatia, în stadiul de fluctuență, nu trebuie lăsată să abcedeze și nu trebuie incizată, întrucât există riscul formării de ulcerații trenante; din acest motiv, se recomandă aspirarea. [5]

Tratamentul antibiotic este eficient în faza acută, fără efect pe alterările limfatice produse în stadiile tardive ale infecției. [5]. Tratamentul complicațiilor necesită, de cele mai multe ori, intervenție chirurgicală. [19]

Prevenție. Prevenția primară în cazul LGV are drept scop creșterea gradului de educație medicală (creșterea awareness-ului populațional privitor la modalitățile de dobândire a infecției, modalitățile de recunoaștere

a simptomelor și căutarea asistenței medicale specializate) și evitarea infectării prin utilizarea prezervativului; de reținut, sexul protejat scade riscul transmiterii infecției, dar există posibilitatea transmiterii de la nivelul zonelor ulcerate, neacoperite de prezervativ (ganglioni limfatici inflamați și abcedați, fistule perianale, limfatice etc.). [7]. De asemenea, cunoașterea factorilor de risc prezintă un rol important în prevenția primară: un nou partener sexual, mai mult de un partener sexual, un partener sexual infidel, un partener sexual care are o infecție cu transmitere sexuală, neutilizarea prezervativului, practicarea prostituției. [23]. Persoanele care călătoresc în zone endemice trebuie avizate în legătură cu LGV și consiliate în vederea practicării sexului protejat. De asemenea, pacienții trebuie informați că infecția tratată nu le oferă imunitate.

Prevenția secundară se bazează pe detectarea bolii în stadiile inițiale și tratarea promptă în vederea vindecării infecției și prevenirii transmiterii acesteia la alți potențiali parteneri sexuali.

În zonele endemice, inclusiv în zonele în care au apărut recent epidemii de LGV, se recomandă testarea homosexualilor, în special datorită incidenței crescute a LGV la aceste persoane comparativ cu indivizii heterosexuali și a existenței unei proporții considerabile de cazuri asimptomatice. [24]

Prevenția terțiară constă în prevenirea complicațiilor și minimizarea impactului infecției asupra organismului și are drept obiectiv de bază tratarea bolii și a complicațiilor în fază incipientă.

Pacienții și contacții lor trebuie testați pentru întreg spectrul de boli cu transmitere sexuală, inclusiv sifilis, HIV și hepatită B și C, nu doar pentru Chlamydia. [25]

Caz clinic

Pacient în vârstă de 21 de ani, sex masculin, student, se prezintă cu adenopatie inghinofemurală, bilaterală, febră, stare generală alterată. Anamneza decelează, printre altele, existența, în urmă cu aproximativ 2 săptămâni, a unei eroziuni de cca 5 mm, nedureroasă, situată genital, la nivelul glandului penian, care s-a vindecat în urma aplicării unui unguent cu Kanamicină sulfat 1%.

Examenul clinic general relevă un pacient cu febră (38°C), stare generală alterată, TA = 100/65 mmHg, AV = 84 bpm, ritm regulat; examenul local nu evidențiază leziuni în sfera genitală, exceptând adenopatie inflamatorie bilaterală, limitată la nivelul grupurilor ganglionare inghinal și femural („semnul jgheabului"), mai pronunțată pe partea dreaptă, cu tegument supraiacent eritematos; ganglionii sunt fluctuenți. Nu este prezentă nici o secreție uretrală evidențiabilă la momentul examinării. Pacientul relatează o călătorie în India, care s-a încheiat în urmă cu 3 săptămâni; pacientul admite orientarea sexuală de tip bisexual și faptul că în timpul ședерii în India a avut contacte sexuale atât cu bărbați, cât și cu femei, dintre care nu toate protejate. Testarea

serologică pentru sifilis este negativă (VDRL-, TPHA-); testarea HIV, de asemenea, negativă.

Conținutul ganglionilor este aspirat cu ac gros, după injectarea prealabilă de ser fiziologic (aproximativ 3-5 ml); din materialul biologic obținut, testarea PCR pentru Chlamydia a fost pozitivă. Sub tratament cu Doxiciclină 100 mg × 2/zi, timp de 3 săptămâni, evoluția cazului a fost favorabilă, cu remiterea adenopatiei, dispariția febrei și normalizarea stării generale. Testarea ulterioară, la 3 și 6 luni (VDRL, TPHA, HIV), este negativă. Pacientul este consiliat în ceea ce privește măsurile generale de menținere a sănătății sexuale, inclusiv utilizarea consecventă a prezervativului la fiecare contact sexual.

BIBLIOGRAFIE

1. Goldsmith L., Katz S., Gilchrest B., Paller A., Leffell D., Wolff K., Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 8th ed. McGraw-Hill, 2010, ISBN: 978-0071669047.
2. Black C.M., Mahy B.W.J., Issues in Infectious Diseases, Vol. 7, Chlamydial Infection – A Clinical and Public Health Perspective. Karger, Atlanta, 2013, ISBN 978-3-318-02398-5.
3. Durand N.J., Nicolas J., Favre M., Lymphogranulomatose inguinale subaiguë d'origine génitale probable, peut-être vénérienne. Bull Soc Méd Hôp Paris 1913;3:35,274-288.
4. Spaargaren J., Schachter J., Moncada J., de Vries H.J., Fennema H.S., Peña A.S., Coutinho R.A., Morré S.A., Slow epidemic of lymphogranuloma venereum L2b strain. Emerg Infect Dis 2005 Nov;11(11):1787-8.
5. Forsea D., Popescu R., Popescu C.M., Compendiu de dermatologie și venerologie. Edit. Tehnică, 1996, ISBN: 973-31-0815-4.
6. Stary G., Stary A., Lymphogranuloma venereum outbreak in Europe. J Dtsch Dermatol Ges 2008 Nov;6(11):935-40. doi: 10.1111/j.1610-0387.2008.06742.x.
7. Ceovic R., Gulin S.J., Lymphogranuloma venereum: diagnostic and treatment challenges. Infect Drug Resist 2015 Mar 27;8:39-47. doi: 10.2147/IDR.S57540.
8. Rodriguez-Dominguez M., Gonzalez-Alba J.M., Puerta T., Menendez B., Sanchez-Diaz A.M., Canton R., del Romero J., Galan J.C., High Prevalence of Co-Infections by Invasive and Non-Invasive Chlamydia trachomatis Genotypes during the Lymphogranuloma Venereum Outbreak in Spain. PLoS One 2015 May 12;10(5):e0126145. doi: 10.1371/journal.pone.0126145.
9. Foschi C., Marangoni A., D'Antuono A., Nardini P., Compri M., Bellavista S., Filippini A., Bacchi Reggiani M.L., Cevenini R., Prevalence and predictors of Lymphogranuloma venereum in a high risk population attending a STD outpatients clinic in Italy. BMC Res Notes 2014 Apr 9;7:225. doi: 10.1186/1756-0500-7-225.
10. Foschi C., Filippini A., D'Antuono A., Compri M., Macca F, Banzola N., Marangoni A., Lymphogranuloma venereum in an Italian MSM: concurrent pharyngeal and rectal infection. New Microbiol 2014 Jul;37(3):399-402.
11. Peuchant Ol., Baldit C., Le Roy C., Trombert-Paolantoni S., Clerc M., Bébéar C., de Barbeyrac B., First case of Chlamydia trachomatis L2b proctitis in a woman. Clin Microbiol Infect 2011 Dec;17(12):E21-3. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03661.x.
12. Heiligenberg M., Verweij S.P., Speksnijder A.G., Morré S.A., de Vries H.J., Schim van der Loeff M.F., No evidence for LGV transmission among heterosexuals in Amsterdam, the Netherlands. BMC Res Notes 2014 Jun 10;7:355. doi: 10.1186/1756-0500-7-355.
13. Haugstvedt A., Thorvaldsen J., Halsos A.M., Lymphogranuloma venerum as ulcerous proctitis in men who have sex with men. Tidsskr Nor Laegeforen 2007 Aug 23;127(16):2094-5.
14. Jungas T., Verbeke P., Darville T., Ojcius D.M., Cell death, BAX activation, and HMGB1 release during infection with Chlamydia. Microbes Infect 2004 Nov;6(13):1145-55.

15. Crickx E., Meignin V., Gérard L., Plantier-Colcher I., Walker-Combrouze F., Boutboul D., Galicier L., Fieschi C., Oksenhendler E., Rectal Lymphogranuloma Venereum in HIV-infected Patients Can Mimic Lymphoma. J Clin Gastroenterol 2015 Jul 10. [Epub ahead of print].
16. Pallawela S.N., Sullivan A.K., Macdonald N., French P., White J., Dean G., Smith A., Winter A.J., Mandalia S., Alexander S., Ison C., Ward H., Clinical predictors of rectal lymphogranuloma venereum infection: results from a multicentre case-control study in the U.K. Sex Transm Infect 2014 Jun;90(4):269-74. doi: 10.1136/sextrans-2013-051401.
17. Macdonald N., Sullivan A.K., French P., White J.A., Dean G., Smith A., Winter A.J., Alexander S., Ison C., Ward H., Risk factors for rectal lymphogranuloma venereum in gay men: results of a multicentre case-control study in the U.K. Sex Transm Infect 2014 Jun;90(4):262-8. doi: 10.1136/sextrans-2013-051404.
18. Albay D.T., Mathisen G.E., Head and neck manifestations of lymphogranuloma venereum. Ear Nose Throat J 2008 Aug;87(8):478-80.
19. Sterry W., Paus R., Burgdorf W., Dermatology (Thieme Clinical Companions), 1st ed. Thieme, 2006, ISBN 978-1588902580.
20. Passos M.R., Arze W.N., Passos F.D., Faria P.F., Varella R.Q., Passos M.D., Ferreira D.C., Lymphogranuloma venereum and non-Hodgkin lymphoma: a case report. Rev Soc Bras Med Trop 2012 Jun;45(3):412-4.
21. Perry M.E., White J.A., Three cases of reactive arthritis secondary to lymphogranuloma venereum. J Clin Rheumatol 2015 Jan;21(1):33-4. doi: 10.1097/RHU.0000000000000204.
22. Pendle S., Gowers A., Reactive arthritis associated with proctitis due to Chlamydia trachomatis serovar L2b. Sex Transm Dis 2012 Jan;39(1):79-80. doi: 10.1097/OLQ.0b013e318235b256.
23. LeFevre M.L., U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Chlamydia and gonorrhea: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med 2014 Dec 16;161(12):902-10. doi: 10.7326/M14-1981.
24. Annan N.T., Sullivan A.K., Nori A., Naydenova P., Alexander S., McKenna A., Azadian B., Mandalia S., Rossi M., Ward H., Nwokolo N., Rectal Chlamydia – a reservoir of undiagnosed infection in men who have sex with men. Sex Transm Infect 2009 Jun;85(3):176-9. doi: 10.1136/sti.2008.031773.
25. de Vries H.J., Zingoni A., Kreuter A., Moi H., White J.A., 2013 European guideline on the management of lymphogranuloma venereum. JEADV 2015 Jan;29(1):1-6.

INFECȚIILE GENITALE CU CHLAMYDIA TRACHOMATIS SEROTIPURILE D-K

Simona Roxana Georgescu, Mircea Ștefan Tampa, Vasile Benea

Prezentare generală (definiție). Infecțiile genitale sunt cauzate de *Chlamydia trachomatis,* serotipurile D-K. Serotipurile A-C cauzează trahomul, în timp ce serovariantele L1, L2 și L3 sunt responsabile de apariția limfogranulomatozei veneriene. [1]

Istoric. Primele referințe legate de infecția cu Chlamydia se întâlnesc în texte din Egiptul și China antică, legate de infecția oculară cu

acest agent patogen. Dermatologul german Ludwig Halberstädter (1876-1949) s-a alăturat în 1907 expediției conduse de bacteriologul austriac Stanislaus von Prowazek (1875-1915) în Jakarta, unde a efectuat primele experimente care au dus la descoperirea incluziunilor citoplasmatice determinate de Chlamydia la nivelul celulelor conjunctivale, incluziuni denumite inițial „corpi Halberstädter-Prowazek bodies". [2]. Denumirea de Chlamydia vine de la *hlamide* (mantii prinse cu o agrafă pe umăr, purtate în trecut de greci și romani), posibil ca urmare a asemănării dintre acestea din urmă și modalitatea de situare a incluziunilor citoplasmatice în jurul nucleului.

Cultivarea pe ouă embrionate a fost realizată în 1957, iar în 1963 pe cultură celulară. Transmiterea sexuală a fost recunoscută abia în 1976. [2]

Etiologie. Din cele 15 serovariante de C. trachomatis (A, B, Ba, C-K, L1, L2, L3), serovariantele D-K sunt mai puțin invazive comparativ cu serovariantele L, se atașează de suprafața celulelor mucoaselor (în special epitelii columnare) și determină infecții genitale și urinare. [3]

Epidemiologie. Sunt printre cele mai frecvente infecții cu transmitere sexuală. [4]. În Statele Unite apar anual aproximativ 3 milioane de cazuri. [2]. Multe cazuri sunt asimptomatice; prevalența reală a infecției în populație este, din acest motiv, mai ridicată, presupus de 2,5 ori mai mare decât a infecției cu Neisseria gonorrhoeae. [4,5]. Având în vedere afinitatea chlamydiilor pentru epiteliile columnare cervicale, incidența infecției este mai mare la femeile sub 26 de ani; la femeile de grupă de vârstă 18-26 de ani, incidența infecției este de peste 11 ori mai mare decât a gonoreei (4,7% vs 0,4%). [6]. Noile teste de detectare a infecției au dus la o creștere a numărului de cazuri raportate.

Cele mai multe cazuri, atât la bărbați, cât și la femei, se întâlnesc în intervalul de vârstă 20-24 de ani. [6]. Alți factori de risc sunt: un nou partener sexual, mai mult de un partener sexual, un partener sexual infidel, un partener sexual care are o boală cu transmitere sexuală, neutilizarea prezervativului, prostituția. [6]

Patogenie. Infectarea se realizează prin corpii elementari (CE), care se atașează de celulele epiteliale în care ulterior sunt introduși prin endocitoză mediată de receptor (aparent receptorii pentru estrogen, manoză și heparan sulfat), pinocitoză sau endo-fagocitoză [2]; în interiorul celulei, CE blochează fuziunea fagozomului cu lizozomii, asigurându-și astfel supraviețuirea intracelulară. În incluziunile citoplasmatice formate, CE secretă glicogen, care induce transformarea CE în corpi reticulari (CR), forma metabolic activă, sub care Chlamydia se multiplică intracelular; microorganismul nu poate sintetiza ATP, dar poate prelua substrat

nutritiv din celulă, prin intermediul unor structuri tubulare sau pori, care străbat pereții incluziunii, până în citoplasma celulei gazdă. Ulterior, CR se transformă în CE, care sunt eliberați fie prin distrugerea celulei, fie prin exocitoză, continuând ciclul infecțios. [2]

C. trachomatis prezintă tropism pentru epiteliile columnare, cum ar fi cel al endocervixului. Ectopia cervicală întâlnită la adolescente, care expune mai mult epiteliu columnar, reprezintă, din acest motiv, un factor de risc pentru achiziția infecției. [2]

Clinică. La femeie, infecția cu C. trachomatis D-K determină:

a) cervicită mucopurulentă: secreție mucopurulentă, sângerări postcoitale sau intermenstruale, însoțite de dureri abdominale de intensitate redusă, dar persistente [1];

b) uretrită, asociată de regulă cu cervicită mucopurulentă, cu secreție mucoasă sau seroasă, cu grad variabil de disurie. Comparativ cu secreția uretrală cauzată de Neisseria gonorrhoeae, secreția uretritei chlamydiene este mai subțire și mai puțin abundentă;

c) endometrită: apare la 50% dintre pacientele cu cervicită [4];

d) boală inflamatorie pelvină (BIP): cea mai de temut complicație, 50% dintre cazurile de BIP sunt cauzate de C. trachomatis. Femeile cu BIP au risc de infertilitate de 5-7 ori mai ridicat; infertilitatea se datorează sechelelor cicatriceale rezultate în urma inflamației trompelor uterine. Manifestările includ febră, dureri hipogastrice și/sau lombare, vomă, sângerări vaginale, dispareunie [1];

e) perihepatită (sindromul Fitz-Hugh-Curtis): constă în inflamația capsulei hepatice, fără afectare parenchimatoasă. Apare ca urmare a penetrării bacteriilor în peritoneu de la nivelul trompelor uterine; sunt prezente dureri în hipocondrul drept, nespecifice. Apare la 5-10% dintre femeile cu BIP cauzată de C. trachomatis. [1,4].

La bărbat, infecția cu C. trachomatis D-K determină:

a) uretrită: infecția cu C. trachomatis D-K reprezintă 50-75% dintre uretritele negonococice. Incubația este de 7-21 de zile. Nu toate cazurile sunt simptomatice. Se manifestă prin scurgeri genitale, care apar mai târziu decât în gonoree și sunt mai reduse cantitativ, și disurie. Acompaniază gonoreea în 25-50% din cazuri. Rezoluțiile spontane sunt posibile, la fel și recurențele;

b) deferentită și *epididimită:* de regulă unilaterale, cu tumefiere și indurație testiculară, însoțite de dureri intense și febră. [7]. Pot conduce la blocarea pasajului spermatic prin duct, ca urmare a fenomenului inflamator și a rezoluției acestuia; în cazurile în care se produce bilateral, fenomenul duce la sterilitate. C. trachomatis este cea mai frecventă cauză de epididimită la bărbații sub 35 de ani [1];

c) *prostatită:* controversată, întrucât este foarte dificil de izolat agentul patogen. Un studiu recent a descoperit prin PCR doar 1 caz de infecție cu C. trachomatis din 53 de pacienți cu prostatită cronică. [8]. În cazurile de prostatită cronică cu C. trachomatis, un studiu publicat în 2014 de către Cai și colab. a arătat că ejacularea prematură este mai frecventă decât în cazul prostatitei cronice determinate de alte infecții bacteriene [9];

d) *proctită:* la homosexuali. Se manifestă prin durere, secreție mucoasă, purulentă și/sau sanguinolentă, diaree, sângerări. [1,4]

Artrita reactivă, caracterizată prin triada uretrită nongonococică, artrită și conjunctivită, poate apărea la o lună de la infecție, în special la pacienți HLA B-27 pozitivi. [10,11]

La nou-născuți, infectați în timpul nașterii, pot apărea conjunctivită (eritem conjunctival, secreție oculară purulentă, edem palpebral) și/sau pneumonie. [1]

Diagnostic. Analiza secrețiilor uretrale sau vaginale de la pacienții cu infecție C. trachomatis D-K evidențiază lipsa gonococilor, prezența a peste 5 leucocite/câmp, mucus. Chlamydia nu este observată la examinarea microscopică.

Modalitățile de diagnostic includ:

– culturile pe țesuturi sau ou embrionat;

– identificarea antigenică directă: preparate din produse biologice tratate cu anticorpi (Ac) fluorescenți [4];

– citologia: foarte puțin sensibilă.

– testele serologice care evidențiază Ac anti-Chlamydia (reacție de fixare a complementului, imunofluorescență, detecție imunoenzimatică) [4];

– testele de amplificare a acizilor nucleici, NAATs (nucleic acid amplification tests), mai sensibile decât culturile celulare. [12]

Eficiența diagnostică a testelor de detecție a C. trachomatis se situează între 53-97% privind sensibilitatea și 95-100% privind specificitatea. [Tabelul I]

TABELUL I Eficiența diagnostică a testelor de detecție a C. trachomatis (după Chlamydia trachomatis: Gaydos A. Charlotte, Molecular Testing Methods, modificat) [2]

Metodă diagnostică	Sensibilitate (%)	Specificitate (%)
Detecție cu Ac fluorescenți	80-85	>99
Cultură celulară	70-85	100
Detecție imunoenzimatică	53-76	95
PCR	89,2-90,3	98,4-99,4
Real-time PCR	88,6-97,8	98,3-99,7

Diagnosticul standard este frotiul cervical, în cazul femeilor, și cel uretral, în cazul bărbaților. Ca urmare a avansului tehnologic în creșterea sensibilității și specificității metodelor diagnostice (testele de amplificare a acizilor nucleici, NAATs), se poate apela la probe de urină (ambe sexe) sau frotiu vaginal (femei). De asemenea, pot fi utilizate specimene rectale, faringiene sau oculare; aceste ultime 3 categorii de specimene de detecție, chiar dacă dau rezultate mai bune decât culturile, nu sunt (încă) avizate în Statele Unite de către FDA. [2]

Screening-ul este recomandat în cazul tuturor femeilor active sexual sub 26 de ani, femeilor active sexual peste 26 de ani cu factori de risc, gravidelor, nou-născuților cu infecție suspectată.

În cazul bărbaților, recomandările privitoare la screening nu prezintă încă un consens. Actualmente există testare inclusiv pe specimene de secreție vaginală, recoltate de către pacientă, facilitarea recoltării reprezentând un pas înainte în eficientizarea testării/screening-ului. [2]

Diagnostic diferențial. Diagnosticul diferențial al uretritelor cauzate de Chlamydia trachomatis D-K include alte afecțiuni cu transmitere sexuală, precum: uretrită gonococică, uretrite nongonococice bacteriene (bacili Gram negativi, Haemophilus vaginalis, mycoplasme), uretrite nongonococice parazitare (uretrita cu Trichomonas vaginalis), uretrite nongonococice cauzate de virusuri (virusul herpes simplex, papillomavirusuri), de fungi, de agenți chimici sau corpi străini.

Tratament. Obiectivele tratamentului sunt vindecarea infecției pacientului (ceea ce previne și transmiterea ulterioară a infecției) și tratarea contacților (previne atât reinfectarea pacientului index, cât și transmiterea ulterioară). Tratarea gravidelor previne apariția conjunctivitei și penumoniilor chlamydiene la nou-născuți.

Deși rezistența la antibiotice poate fi demonstrată in vitro, in vivo aceasta nu prezintă o problemă în acest moment. Se estimează o rezistență de 1% la antibiotice. Majoritatea cazurilor raportate ca eșec terapeutic sunt reinfecții de la parteneri netratați sau alți parteneri. [2]. Cu toate acestea, într-o minoritate de cazuri poate fi vorba despre eșec terapeutic. Factorii care pot contribui la eșec ar putea fi: eficacitatea variabilă a agenților antimicrobieni în ceea ce privește sediul infecției (genital vs rectal), microbiomul genital, autoinocularea din rect la cervix în cazul femeilor, răspunsul imun și particularitățile farmacocinetice ale chimioterapicelor antimicrobiene utilizate. [13]

Tratamentul cazurilor necomplicate

Se recomandă: Azitromicină 1 g oral, doză unică, sau Doxiciclină 100 mg × 2/zi, pentru 7 zile.

Alternative: Eritromicină 500 mg × 4/zi, 7 zile, Ofloxacin 300 mg × 2/zi, 7 zile, Levofloxacin 500 mg/zi, 7 zile.

Eficiența tratamentului cu azitromicină este similară cu cea a tratamentului cu doxiciclină, în dozele și schemele anterior menționate, în jur de 97-98%. [2]

Nu se recomandă de rutină testarea post-tratament în cazul urmării acestor scheme; de altfel, testarea cu ajutorul testelor de amplificare a acizilor nucleici (NAATs) nu este relevantă, întrucât ADN-ul bacterian persistă chiar și peste 21 de zile după vindecarea infecției [2]; studii recente au arătat persistența ARN ribozomal al C. trachomatis la 14 zile de tratament cu azitromicină. [14]. Perihepatita asociază Metronidazol 400 mg × 2/zi, 28 de zile. [4]

Tratamentul C. trachomatis D-K la gravide

Se recomandă: Azitromicină 1 g oral, doză unică, sau Amoxicilină 500 mg × 3/zi, pentru 7 zile.

Alternative: Eritromicină 500 mg × 4/zi, 7 zile.

Se recomandă testarea la 3 săptămâni și 3 luni după tratament. De reținut că doxiciclina și chinolonele (levofloxacin, ofloxacin) sunt contraindicate în timpul sarcinii. [3]. Azitromicina s-a dovedit a fi sigură și eficientă în sarcină. [3,15]

Prevenție. Prevenția primară are drept obiectiv menținerea stării de sănătate și evitarea infectării. În acest scop, se recomandă măsuri de creștere a nivelului de educație a populației privitoare la menținerea sănătății sexuale, printre care oferirea de informații referitoare la boală; se recomandă contacte sexuale protejate. Utilizarea prezervativului reduce riscul infectării [16], fără însă a exista diferențe în ceea ce privește asocierea utilizării de geluri lubrifiante și/sau diafragmă. [17]. Spermicidele cu nonoxynol-9 nu oferă un avantaj suplimentar. [18]. Identificarea persoanelor la risc (persoane cu parteneri multipli, homosexuali, persoane care practică prostituția ș.a.) este necesară.

Prevenția secundară are drept scop descoperirea bolii în stadii incipiente, efectuarea tratamentului în timp util, în scopul vindecării bolii și prevenirii transmiterii acesteia la alți parteneri sexuali.

Pot fi efectuate testări populaționale (screening). Numeroase autorități în domeniu recomandă screening-ul în cazul tuturor femeilor active sexual sub 25 de ani, precum și în cazul femeilor în vârstă de peste 25 de ani, în cazul prezenței unor factori de risc dintre cei amintiți anterior. [19]. De asemenea, se recomandă testarea gravidelor, precum și retestarea gravidelor în trimestrul trei, în cazul în care prima testare a fost pozitivă sau, indiferent de rezultatul primei testări, dacă au persistat factorii de risc. [6,20,21]

Actualmente, nu există dovezi concludente care să ateste beneficiul screening-ului pentru infecția cu Chlamydia la bărbați. [6]

În ceea ce privește strategia de abordare a contacților, se pare că implicarea pacientului index în înștiințarea contacților și responsabilizarea sa în ceea ce privește testarea contacților și tratarea acestora îmbunătățește rezultatele prevenției, atât în cazul infecțiilor chlamydiene, cât și al altor infecții cu transmitere sexuală. [22,23]

Prevenția terțiară se referă la prevenirea complicațiilor și reducerea impactului bolii asupra organismului și are drept mijloc principal tratarea bolii și a complicațiilor.

De menționat că infecția cu Chlamydia atestă existența unor contacte neprotejate, pe cale de consecință pacienții și contacții lor trebuie testați pentru întreg spectrul de boli cu transmitere sexuală. Având în vedere rezistența scăzută a chlamydiilor la tratamentul antibiotic, întrucât majoritatea cazurilor aparent „neresponsive" la tratament sunt în realitate cazuri de reinfectare de la parteneri netratați sau alți parteneri, diagnosticul și tratarea contacților este de maximă importanță în asigurarea eficienței tratamentului. [24]. Retestarea este recomandată la 3 luni de la tratament, chiar dacă pacienții cred că partenerii lor s-au tratat corespunzător. [24,25]

Existența unor terapii în doză unică contribuie la creșterea aderenței pacientului la tratament; de asemenea, introducerea de metode moderne de testare care presupun colectarea produsului biologic de către pacient (secreție vaginală, urină) face testarea mult mai acceptabilă, contribuind la eficientizarea prevenției. [24]

Perspective. Utilizarea de noi teste diagnostice (teste de amplificare a acizilor nucleici, NAATs), în conjuncție cu eficiența crescută a tratamentelor în doză unică reprezintă un pas important în controlul infecțiilor genitale cu C. trachomatis D-K.

Caz clinic

CAZ 1: Pacient în vârstă de 32 de ani, de sex masculin, de profesie șofer, se prezintă pentru apariția unei scurgeri uretrale de aproximativ 5 zile. Pacientul admite existența în antecedente a unui contact sexual neprotejat, cu o prostituată, în urmă cu aproximativ două săptămâni.

Examinarea locală a evidențiat eritem perimeatic la nivel penian și prezența unei secreții albicioase, redusă cantitativ; pacientul acuză prurit uretral, de intensitate variabilă, ușor-moderat, în episoade paroxistice. Examenul microscopic al secreției a evidențiat prezența de leucocite (>5 leucocite/câmp), mucus, fără a evidenția gonococi; filamente miceliene absente. VDRL negativă,

TPHA negativă, testare HIV negativă. Testare ARN Chlamydia (testare urină) pozitivă, ARN detectabil. Testare urină N. gonorrhoeae: ARN nedetectabil.

Se inițiază tratament oral cu Doxiciclină 100 mg × 2/zi, timp de 7 zile, sub care evoluția a fost rapid favorabilă, cu dispariția secreției și a manifestărilor subiective. Pacientul este consiliat cu privire la importanța utilizării prezervativului și, de asemenea, i se recomandă testarea ulterioară, la 3 și la 6 luni, în vederea depistării unei eventuale hepatite cu virus B sau C, precum și testare HIV.

CAZ 2: *Infecție cu Chlamydia la o pacientă gravidă.* Pacientă în vârstă de 19 ani, de sex feminin, din mediul urban, se adresează clinicii noastre pentru secreție uretrală mucopurulentă însoțită de disurie, simptome care au debutat cu aproximativ 7 zile anterior prezentării. Pacienta este gravidă, în 12 săptămâni de sarcină (afirmativ) și nu este monitorizată în Serviciul de Obstetrică-ginecologie. Pacienta afirmă că a avut contacte sexuale neprotejate cu mai mulți parteneri.

Examenul clinic general a evidențiat o pacientă cu stare generală bună, afebrilă, TA = 110/70 mmHg, AV = 72 bpm, ritm regulat. Examenul local a evidențiat secreție uretrală mucopurulentă, în rest fiind în limite normale.

Probele de laborator sunt în limite normale. Valorile β-HCG sunt crescute. Testarea serologică este negativă pentru sifilis (VDRL negativă, TPHA negativă). Anticorpii anti-HIV sunt negativi. Examenul de secreție uretrală a exclus infecția cu Neisseria gonorrhoeae și a evidențiat prezența de frecvente PMN și relativ frecvente celule epiteliale. Testarea ulterioară a evidențiat infecția cu Chlamydia trachomatis.

Pacienta a urmat tratament cu Amoxicilină 500 mg oral, de 3 ori pe zi, timp de 7 zile, evoluția fiind favorabilă, cu dispariția secreției uretrale și a disuriei. Pacienta a fost îndrumată către Serviciul de Obstetrică-ginecologie pentru monitorizarea sarcinii. A primit recomandări privind măsurile generale de menținere a sănătății sexuale. Testarea la 3 luni și la 6 luni a fost negativă pentru infecția HIV și pentru sifilis.

CAZ 3: *Chlamydia – artrită reactivă.* Pacient în vârstă de 35 de ani, din mediul urban, este trimis către Clinica de Dermatologie pentru secreție uretrală mucopurulentă însoțită de disurie, care a apărut cu aproximativ 4 săptămâni anterior prezentării. Pacientul mai prezintă dureri articulare la nivelul articulațiilor mici ale mâinilor și genunchilor, bilateral, mialgii și conjunctivită cu debut de aproximativ 5 zile. Pacientul afirmă că a prezentat contacte sexuale neprotejate de tip heterosexual cu mai multe partenere.

Examenul clinic general relevă un pacient febril (38,2°C), cu stare generală alterată, TA = 120/80 mmHg, AV = 96 bpm, regulat, dureri articulare cu caracter inflamator la nivelul articulațiilor mici ale mâinilor și genunchilor, bilateral, slăbiciune musculară cu mialgii, precum și hiperemie conjunctivală. Examenul local a evidențiat secreție uretrală mucopurulentă.

Probele de laborator au decelat leucocitoză cu neutrofilie, VSH crescută, proteină C reactivă crescută. Serologia pentru sifilis (VDRL, TPHA) a fost negativă. Anticorpii anti-HIV au fost negativi. Examenul de secreție uretrală a exclus infecția cu Neisseria gonorrhoeae și a relevat celule epiteliale relativ frecvente și PMN frecvente. Testarea a evidențiat infecția cu Chlamydia trachomatis (ARN Chlamydia pozitiv). Pe baza aspectului clinic și a probelor de la-

borator, pacientul a fost diagnosticat cu artrită reactivă datorată infecției cu Chlamydia trachomatis.

Pacientul a primit recomandări privind măsurile generale de menținere a sănătății sexuale. A urmat tratament cu Doxiciclină 100 mg de 2 ori pe zi timp de 7 zile și a fost îndrumat către Clinica de Reumatologie pentru tratament de specialitate. Sub tratament antibiotic și cu AINS evoluția a fost favorabilă, cu dispariția disuriei și a secreției uretrale și ameliorarea simptomatologiei articulare.

BIBLIOGRAFIE

1. Goldsmith L., Katz S., Gilchrest B., Paller A., Leffell D., Wolff K., Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 8th ed. McGraw-Hill, 2010, ISBN: 978-0071669047.
2. Black C.M., Mahy B.W.J., Issues in Infectious Diseases, Vol. 7, Chlamydial Infection – A Clinical and Public Health Perspective. Karger, Atlanta, 2013, ISBN 978-3-318-02398-5.
3. Ceovic R., Gulin S.J., Lymphogranuloma venereum: diagnostic and treatment challenges. Infect Drug Resist 2015 Mar 27;8:39-47. doi: 10.2147/IDR.S57540.
4. Forsea D., Popescu R., Popescu C.M., Compendiu de dermatologie și venerologie. Edit. Tehnică, 1996, ISBN: 973-31-0815-4.
5. Arndt K.A., Hsu J.H.S., Manual of Dermatologic Therapeutics, 7th ed. Lippincott Williams&Wilkins, 2006, ISBN 978-0781760584.
6. LeFevre M.L., U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Chlamydia and gonorrhea: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med 2014 Dec 16;161(12):902-10. doi: 10.7326/M14-1981.
7. Sterry W., Paus R., Burgdorf W., Dermatology (Thieme Clinical Companions), 1st ed. Thieme, 2006, ISBN 978-1588902580
8. Ouzounova-Raykova V1., Ouzounova I., Mitov I.G., May Chlamydia trachomatis be an aetiological agent of chronic prostatic infection? Andrologia 2010 Jun;42(3):176-81. doi: 10.1111/j.1439-0272.2009.00973.x.
9. Cai T., Pisano F., Magri V., Verze P., Mondaini N., D'Elia C., Malossini G., Mazzoli S., Perletti G., Gontero P., Mirone V., Bartoletti R., Chlamydia trachomatis infection is related to premature ejaculation in chronic prostatitis patients: results from a cross-sectional study. J Sex Med 2014 Dec;11(12):3085-92. doi: 10.1111/jsm.12699.
10. Strelić N1., Bojović J., Pavlica L., Cikota-Aleksić B., Miličić B., Magić Z., Detection of bacteria and analyses of Chlamydia trachomatis viability in patients with postvenereal reactive arthritis. Intern Med J 2014 Dec;44(12a):1247-51. doi: 10.1111/imj.12580.
11. Kumar P1., Bhakuni D.S., Rastogi S., Diagnosis of Chlamydia trachomatis in patients with reactive arthritis and undifferentiated spondyloarthropathy. J Infect Dev Ctries 2014 May 14;8(5):648-54. doi: 10.3855/jidc.3644.
12. Bachmann L.H., Johnson R.E., Cheng H., et al, Nucleic acid amplification tests for diagnosis of Neisseria gonorrhoeae and Chlamydia trachomatis rectal infections. J Clin Microbiol 2010;48:1827-32.
13. Kong F.Y., Hocking J.S., Treatment challenges for urogenital and anorectal Chlamydia trachomatis. BMC Infect Dis 2015 Jul 29;15(1):293. doi: 10.1186/s12879-015-1030-9.
14. Renault C.A., Israelski D.M., Levy V., et al, Time to clearance of Chlamydia trachomatis rRNA in women treated for chlamydial infection. Sex Health 2011;8:69-73.
15. Kacmar J., Cheh E., Montagno A., et al, A randomized trial of azithromycin versus amoxicillin for the treatment of Chlamydia trachomatis in pregnancy. Infect Dis Obstet Gynecol 2001;9:197-202.
16. Warner L., Stone K.M., Macaluso M., et al, Condom use and risk of gonorrhea and Chlamydia: a systematic review of design and measurement factors assessed in epidemiologic studies. Sex Transm Dis 2006;33:36-51.

17. Ramjee G., van der Straten A., Chipato T., et al, The diaphragm and lubricant gel for prevention of cervical sexually transmitted infections: results of a randomized controlled trial. PLoS One 2008;3:e3488.
18. Wilkinson D., Tholandi M., Ramjee G., Rutherford G.W., Nonoxynol-9 spermicide for prevention of vaginally acquired HIV and other sexually transmitted infections: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials including more than 5000 women. Lancet Infect Dis 2002 Oct;2(10):613-7.
19. American Academy of Pediatrics Committee on Adolescence and Society for Adolescent Health and Medicine, Screening for nonviral sexually transmitted infections in adolescents and young adults. Pediatrics 2014;134:e302-11.
20. Workowski K.A., Berman S., Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. MMWR Recomm Rep 2010;59:1-110.
21. Hood E.E., Nerhood R.C., The utility of screening for chlamydia at 34-36 weeks gestation. W V Med J 2010;106:10-1.
22. Trelle S1., Shang A., Nartey L., Cassell J.A., Low N., Improved effectiveness of partner notification for patients with sexually transmitted infections: systematic review. BMJ 2007 Feb 17;334(7589):354.
23. Schillinger J.A., Kissinger P., Calvet H., et al, Patient-delivered partner treatment with azithromycin to prevent repeated Chlamydia trachomatis infection among women – a randomized, controlled trial. Sex Transm Dis 2003;30:49-56.
24. Center of Disease Control, Atlanta, 2015, Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. http://www.cdc.gov/std/tg2015/chlamydia.htm, consultat august 2015.
25. Hosenfeld C.B., Workowski K.A., Berman S., et al, Repeat infection with chlamydia and gonorrhea among females: a systematic review of the literature. Sex Transm Dis 2009;36:478-89.

INFECȚIA ANOGENITALĂ CU PAPILLOMAVIRUSURI UMANE

Alexandra-Irina Butacu, Mihaela Zaiț, George-Sorin Țiplică

Prezentare generală. Infecția anogenitală cu papillomavirusuri umane (HPV – Human Papillomavirus) este cea mai frecventă infecție *virală* cu transmitere sexuală, cu o incidență de 100-200 de cazuri noi/100 000 de locuitori/an, inducând leziuni cutanate și mucoase prin proliferarea epiteliului scuamos, denumite vegetații veneriene sau condiloame acuminate. [1]. HPV reprezintă un grup de virusuri ADN larg răspândite, cu mortalitate și morbiditate diferită în funcție de subtip [2], ce fac parte din familia *Papillomaviridae*. [3]. Până în prezent au fost descoperite peste 100 de genotipuri, dintre care 30-40 sunt implicate în infecția HPV anogenitală. Se împart în două categorii principale, în funcție de riscul oncogenic: tipuri cu risc oncogenic (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52 și 58) și tipuri nononcogenice (cu risc scăzut de transformare neoplazică: 6, 11,

40, 42, 43, 44, 54). [4,5]. Subtipurile 6 și 11, cu risc scăzut, sunt responsabile de peste 90% dintre cazurile de vegetații veneriene [6], iar subtipurile 16 și 18, cu risc crescut, sunt responsabile de peste 70% dintre cazurile de cancer de col uterin. Subtipul 16 este de asemenea frecvent implicat în apariția carcinomului spinocelular in situ sau în apariția carcinomului vaginal, vulvar, anal, penian sau al cavității orale. [7]

Deși modul lor de transmitere este prin contact direct, infectivitatea este variabilă, depinzând de numărul de particule virale active, de tipul, intensitatea contactului și de statusul imun al individului. [8]

Întrucât un tratament curativ al infecției HPV nu este încă descoperit, prevalența și incidența crescută a acestei patologii reprezintă o problemă majoră de sănătate publică. Vaccinurile umane au fost introduse din anul 2006 și conferă siguranță și eficiență de peste 90% în prevenția unor subtipuri specifice de HPV și implicit în dezvoltarea displaziilor asociate. [9]

Istoric. Etiologia infecțioasă a verucilor umane a fost mult timp suspectată, iar transmiterea experimentală a verucilor vulgare a fost demonstrată de peste 100 de ani. Descrierea papillomavirusurilor animale în 1993 și descrierea epidermodisplaziei veruciforme (o genodermatoză) a inițiat ideea potențialului oncogenic al HPV.

În 1976, Harald zur Hausen a propus existența unei eventuale legături între infecția HPV și cancerul de col uterin, iar studii moleculare ulterioare au dus la recunoașterea în 1984 a unui subgrup de papillomavirusuri direct implicate în apariția carcinoamele cervicale. [10]

Etiologie. HPV sunt virusuri de mici dimensiuni, fără anvelopă, caracterizate prin specificitate pentru gazdă, papillomavirusurile umane infectând doar omul. Întrucât studii experimentale ale infecției HPV nu pot fi efectuate pe oameni, au fost utilizate modele experimentale pe bovine, canide și iepuri. [11]

Genomul HPV se găsește în cadrul particulelor virale sub formă de ADN dublu catenar, format din 8 000 de perechi de baze (8 kb), dimensiune ce reprezintă, prin comparație, aproximativ 1/20 din genomul herpesvirusurilor. [11]

Prin secvențierea ADN-ului papillomavirusurilor au fost identificate 8 produse proteice, clasificate în trei regiuni principale: „late region" (L), „early region" (E) și „long control region" (LCR), denumită și „upstream regulatory region" (URR). [12]

Regiunea E, cu o lungime de 4 kb, prin proteinele E1 și E2, are rol în reglarea replicării virale. Proteina E2, existentă în tipurile HPV cu risc oncogenic crescut (16 și 18) este cea responsabilă de reglarea oncogenelor E6 și E7, fiind astfel implicată în transformarea celulară întâlnită în ca-

zurile de cancer de col uterin sau alte carcinoame asociate infecției HPV. [13]

Regiunea L, cu o lungime de 3 kb, prin proteinele L1 (proteina structurală majoră) și L2 (proteina structurală minoră), are rolul de a forma învelișul proteic extern al particulei virale, denumit capsidă. Capsida are rolul de a înveli și de a proteja ADN-ul viral și de a facilita adeziunea virală de celulele țintă ale gazdei. Capsida, alături de ADN-ul viral împachetat, formează virionul, ce prezintă o formă sferică cu un diametru de 55 μm.

În culturi celulare, proteina capsidică L1 se grupează în particule asemănătoare virionilor nativi și exprimă pe suprafața sa epitopi ce au fost utilizați în dezvoltarea vaccinurilor. [14]

URR are rolul de a regla transcripția și replicarea virală. [15]

Un nou tip de HPV este stabilit în cazul în care acesta prezintă diferențe genomice mai mari de 10% față de tipurile anterior descrise, fiind utilizată secvențierea a 3 gene: E6, E7 și L1. Diferențe cuprinse între 2-10% determină stabilirea unui subtip, iar diferențe sub 2% dau naștere unei variante de HPV. [10]

Tipurile de HPV prezintă diferențe specifice în ceea ce privește distribuția topografică și examenul histopatologic, fiind posibilă și o astfel de clasificare: forma de infecție HPV nongenitală (cutanată) asociază tipurile HPV 1, 2, 3, 4; forma de infecție HPV genitală (localizată la nivelul mucoaselor) asociază tipurile HPV 6, 11, 16, 18 și tipurile asociate cu epidermodisplazia veruciformă – HPV 5 și 8.

O altă clasificare frecvent utilizată este cea prin criteriul filogenetic, cu două mari categorii principale: alfa (pentru tipurile de HPV cutanat și mucos) și beta (pentru cazurile de HPV asociate cu epidermodisplazia veruciformă). [11]

Epidemiologie. La nivel mondial, incidența infecției HPV este estimată a fi de 10-15%. [1,8]. În SUA sunt raportate până la 6,2 milioane de cazuri noi/an. [16]. Frecvența infecției HPV este crescută la tinerele active sexual cu vârsta sub 25 de ani. [16]. Se estimează faptul că până la 80% dintre femei vor fi infectate până la vârsta de 50 de ani. [16]. Infecția HPV anogenitală este o problemă majoră de sănătate publică, prin costurile legate de tratamentul primoinfecției și recidivelor frecvente, prin cazurile de cancer de col uterin, fiind pe locul II în ceea ce privește costurile legate de managementul infecțiilor cu transmitere sexuală în SUA. [10]

În România, lipsa raportării condiloamelor acuminate, precum și codificarea diferită a acestora în sistemele ICD-9 sub codul „53. Alte infecții virale cutaneomucoase" în cadrul cabinetelor de medicină de familie și ICD-10 („A 63.10 Veruci ano-genitale") în cadrul spitalelor determină imposibilitatea obținerii unor date statistice complete. Totuși, studii epide-

miologice recente au confirmat o incidență în creștere a infecției HPV în România la persoanele tinere, din mediul urban. [17]

Condiloamele acuminate se transmit cel mai frecvent prin contact sexual, în timp ce verucile vulgare se pot transmite atât prin contact direct, cât și prin obiecte de uz personal contaminate (ex., aparat de ras, foarfecă) sau prin suprafețe contaminate (ex., piscină, saună). Autoinocularea este, de asemenea, frecvent întâlnită. [18]. Keratinocitele bazale, principala țintă a tulpinilor HPV, sunt susceptibile acestora mai ales dacă există mici abraziuni, infecția fiind astfel promovată de microtraumatisme locale. [10]

Printre factorii de risc ai infecției HPV anogenitale se numără debutul precoce al vieții sexuale, numărul crescut de parteneri sexuali, nivelul socio-economic scăzut, vârsta tânără, istoricul de alte infecții cu transmitere sexuală, imunosupresia, fumatul, consumul excesiv de alcool, consumul de droguri. [19]. Circumcizia pare a fi un factor protector împotriva infecției HPV anogenitale. Metodele specifice de contracepție (prezervative) oferă doar protecție parțială împotriva acestei infecții. [20]

Riscul de transmitere a infecției HPV este de aproximativ 60%. Transmiterea de la femeie la bărbat este mai frecventă decât de la bărbat la femeie. [21]

Perioada de incubație este în general de 2-8 luni. Infecția HPV anogenitală este cel mai frecvent tranzitorie, până la 60-70% din cazuri remițându-se spontan în primul an și până la 90% în primii doi ani. [22]. Cazurile ce persistă peste această perioadă sunt de obicei asociate cu tipuri HPV cu risc oncogenic crescut. [22]

Prin studii de tip „polymerase chain reaction" (PCR) s-a putut observa faptul că atât regiunea cutanată înconjurătoare unei vegetații veneriene, cât și alte regiuni cutanate și chiar fire de păr de la nivelul sprâncenelor ale unor indivizi complet sănătoși pot conține ADN specific unei tulpini de HPV. [10]. Se poate explica astfel rata de recurență de 20-50% a condiloamelor acuminate, cât și faptul că tratamentul nu împiedică reapariția leziunilor. [10]. Tulpinile de HPV sunt rezistente la căldură și electrochirurgie deoarece sunt lipsite de anvelopă. [10]. Chiar și fumul produs prin electrocauterizarea vegetațiilor veneriene sau prin distrugerea acestora cu ajutorul laserului CO_2 poate conține virioni infectanți, reprezentând o cauză de leziuni tumorale la nivel orofaringian și la nivelul laringelui. Leziunile anogenitale se pot induce la adulți prin contactul sexual orogenital, iar la nou-născuți prin aspirație în timpul travaliului. De la nivelul acestor leziuni, tipurile de HPV cel mai frecvent izolate sunt cele întâlnite în cazul condiloamelor acuminate, respectiv 6 și 11. [23]

Prezența vegetațiilor veneriene la copii nu este, în general, un semn de abuz sexual. Această ipoteză trebuie însă imediat verificată. De obicei, transmiterea este directă sau inocularea se produce în timpul nașterii.

Spre deosebire de adulți, copiii cu vegetații veneriene prezintă tipuri de HPV neasociate în mod uzual cu infecția anogenitală, ci cu cea cutanată. [24]. Incidența condiloamelor acuminate la copii este de 1,8%, iar cea mai frecventă cale de transmitere este cea verticală, mai ales la copiii sub 3 ani. Tipurile HPV cel mai frecvent întâlnite sunt 6, 11, 16 și 18, urmate de tipul 2. [25]

Dovezile de transmitere hematogenă a infecției HPV nu sunt concludente, deși 60% dintre persoanele infectate dezvoltă anticorpi. De asemenea, un procent semnificativ de cazuri de infecție HPV odată remisă nu asociază recidive cu aceeași tulpină de HPV. Rolul imunității și al predispoziției genetice nu este complet elucidat, dar, în modele experimentale, apariția de anticorpi anti-capsidă se corelează cu rezistența la reinfecție și cu diminuarea în număr a leziunilor. Chiar dacă imunitatea umorală are rol în dezvoltarea rezistenței la infecția HPV, imunitatea celulară este cea implicată în regresia spontană a leziunilor.

Pacienții imunodeprimați dezvoltă leziuni persistente, în număr și dimensiuni crescute, recidivante, rezistente la tratament și cu risc crescut de malignizare.

Infecția HPV cu tipuri cu risc crescut de malignizare este implicată în patogenia carcinoamelor din sfera genitală. Tipul HPV16 este întâlnit în peste 50% dintre cazurile de carcinoame genitale și în displazii de grad înalt, iar tipurile HPV 16, 18, 31, 45 înglobează peste 80% dintre aceste cazuri. [10,11]

În SUA sunt diagnosticate anual 525 000 de cazuri de carcinoame cervicale, cu peste 275 000 de decese. [26]. Frecvența acestora este mai mare în cazul țărilor în curs de dezvoltare, unde lipsesc programele active de screening. [26]

Patogenie. Infecția HPV anogenitală apare în momentul în care virusul penetrează epiteliul și ajunge la nivelul keratinocitelor stratului bazal. Întrucât bariera cutanată mecanică oferă de cele mai multe ori protecție împotriva HPV, pătrunderea acestora prin epiteliu este favorizată de microtraumatisme locale, precum macerație, abraziune sau microfisuri. [27]. Receptorul responsabil de fixarea keratinocitară este incomplet elucidat, însă unele studii susțin necesitatea prezenței de heparan-sulfat localizat fie pe suprafața celulară, fie la nivelul membranei bazale și expresia proteinei majore capsidice L1. Ultima etapă necesară fixării virusului este scindarea capătului amino-terminal al proteinei minore capsidice L2, eliberând-se astfel un epitop esențial procesului de fixare. [10,11]

După o perioadă de latență variabilă, HPV acționează prin producția de proteine virale pe măsură ce keratinocitul se maturează și migrează spre straturile cutanate superficiale. HPV inhibă totodată procesul de

diferențiere keratinocitară și stimulează hiperproliferarea acestora. La nivelul keratinocitelor bazale, genomul ADN viral este localizat extracromozomial, cu 50-100 de copii per celulă, iar producția de proteine virale este absentă. [28]. Expresia genelor în cazul HPV depinde de stratul celular în care se găsește keratinocitul afectat. La nivelul stratului bazal și stratului malpighian începe expresia genelor E1 și E2, cu rol în replicarea virală și în reglarea funcției proteinelor E6 și E7. Replicarea virală este încă minimă la acest nivel și este dependentă de cofactori ai celulelor gazdă. Pe măsură ce keratinocitele avansează spre straturile superficiale, începe sinteza de proteine E5, E6 și E7. Principalul rol al proteinei E5 este stimularea proliferării keratinocitare, în timp ce E6 și E7 inhibă moartea celulară programată (apoptoza). Proteina E6 acționează prin inhibarea ubiquitin-mediată a proteinei supresoare tumorale p53 și menține lungimea telomerazei peste punctul său critic, protejând astfel celula împotriva apoptozei, în timp ce E7 inhibă proteina supresoare tumorală a retinoblastomului. [29]. Toate aceste mecanisme, dar și multe altele, activează funcția de oncoproteine a E6 și E7, determinând riscul de transformare neoplazică a leziunilor în cazul tipurilor HPV cu risc crescut. Această funcție de oncoproteine a E6 și E7 nu este întâlnită în cazul tipurilor HPV cu risc scăzut de malignizare.

În straturile keratinocitare superficiale, genele „late region" L1 și L2 determină producția de proteine virale ce vor fi asamblate în virioni activi. De asemenea, la acest nivel există și o expresie crescută de proteine E1 și E2 ce determină replicare virală importantă.

Proteinele virale sunt asamblate la nivelul nucleului celular în particule virale. Formarea particulelor virale nu determină scindarea celulei infectate, ele eliminându-se prin descuamare celulară. [30]. Tot la acest nivel se exprimă proteina E4, cu rol în degradarea rețelei de filamente de keratină, facilitând astfel transmiterea particulelor virale la nivelul corneocitelor înconjurătoare. [10]. Pe măsură ce keratinocitele se descuamează, particulele virale sunt eliberate, fiind posibilă infectarea regiunilor înconjurătoare sau transmiterea acestora altor indivizi.

Lipsa unei anvelope lipoproteice oferă rezistență HPV la condiții de îngheț, temperaturi ridicate, electrodisecație, deshidratare prin alcool sau diverși detergenți. Pot persista ani de zile în caz de depozitare în glicerol la temperatura camerei. Totuși, formaldehida, temperaturi foarte ridicate o perioadă îndelungată și detergenții foarte puternici pot diminua infectivitatea HPV. [11]

Regresia spontană a leziunilor este posibilă prin activarea imunității celulare. [8]. Totuși, persistența infecției cu HPV este sugestivă pentru mecanismul acestora de a scăpa de imunitatea înnăscută. Nu există fază viremică în ciclul celular, astfel încât răspunsul imun este evitat. Mai mult decât atât, în straturile bazal și malpighian, unde virusul ar pu-

tea fi recunoscut de către celulele Langerhans sau limfocite, se exprimă o cantitate redusă de proteine virale. De asemenea, există o prevalență crescută a condiloamelor acuminate la persoanele cu imunitatea celulară alterată, dar nu și în cazul persoanelor cu alterări ale imunității umorale. Diferența dintre infecția latentă și infecția persistentă subclinică nu a fost clar stabilită. Mecanismul prin care HPV intră și iese din această eventuală stare de latență este necunoscut. [10]

Ciclul de viață al HPV este posibil doar la nivelul epiteliului scuamos complet diferențiat, motiv pentru care studii pe culturi celulare monostratificate au permis obținerea de minime descoperiri. [10].

Forme clinice:

Condiloamele acuminate

Se transmit de obicei pe cale sexuală. Sunt determinate frecvent de HPV 6 sau 11 și pot fi implicate mai multe tipuri într-un singur caz. [31]. Prezența de afecțiuni cutanate sau mucoase la nivel genital (manifestate, de exemplu, cu secreție vaginală cronică sau fimoză), predispun la infecția HPV. [8]

Afecțiunea se dezvoltă mai ales într-un mediu cald și umed, cel mai frecvent la nivelul organelor genitale externe, al regiunii perineale, regiunii perianale și în zonele adiacente, precum pliurile inghinale, prepuțul, anusul sau labiile mici. [8]

Leziunea primară este o mică papulă de culoare roz sau roșie, nekeratozică, care, datorită macerației, poate căpăta un aspect albicios. În evoluție, noi leziuni se dezvoltă rapid, cresc în număr și dimensiuni, fuzionează, luând un aspect papilomatos, exofitic, sesil, conopidiform caracteristic. Condiloamele acuminate pot avea diametrul cuprins între 1-3 mm, dar prin confluare pot forma plăci mari de peste 3 cm diametru.

Când regiunea de apariție este relativ uscată, condiloamele acuminate rămân distincte, sub forma unor mici papule grupate, ferme la palpare, de culoarea pielii, brune sau sidefii strălucitoare, uneori cu scuame pe suprafață. La nivelul pliurilor leziunile tind să fie eritematoase, pot deveni erodate, exsudative, urât mirositoare, albicioase și de consistență moale. Dacă leziunile se formează într-o zonă supusă presiunii (ex., interfesier, inghinal) devin aplatizate, căpătând un aspect digitat „în creastă de cocoș". [2]

Localizările cele mai frecvente sunt zonele de fricțiune coitală maximă.

– La *femei* se localizează vulvar [Fig. 1], în interiorul vaginului, mai rar în porțiunea profundă a vaginului. [32]. Leziunile de pe labia mare au tendința să fie mari, netede și hiperkeratozice. [8]

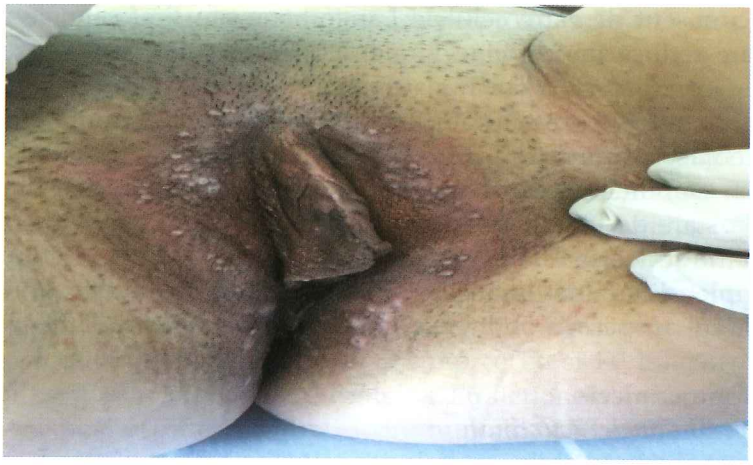


Fig. 1. Vegetații veneriene cu localizare vulvară. (Colecția de cazuri clinice a Clinicii Dermatologie II Colentina.)

– La *bărbat* afectează șanțul balanoprepuțial, inelul prepuțului, glandul [Fig. 2], frenul [Fig. 3], mai rar teaca penisului, meatul urinar și uretra terminală – cele din urmă putând fi trecute cu vederea la un examen clinic superficial. Poate exista frecvent o balanită secundară care poate ascunde diagnosticul clinic. Condiloamele acuminate mari de la nivelul prepuțului pot ulcera, creând o imagine clinică alarmantă, sugerând o transformare malignă. [8,32]

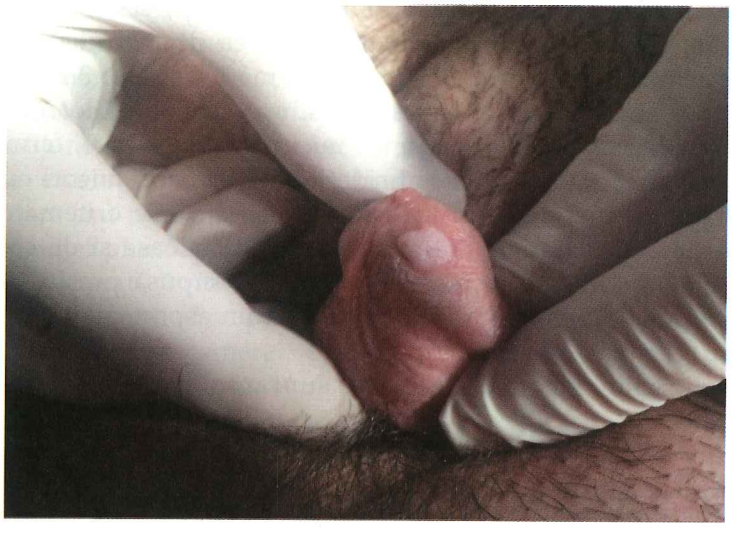


Fig. 2. Condiloame acuminate cu localizare la nivelul glandului. (Colecția de cazuri clinice a Clinicii Dermatologie II Colentina.)

Fig. 3. Condiloame acuminate cu localizare la nivelul frenului. (Colecția de cazuri clinice a Clinicii Dermatologie II Colentina.)

– *La nivelul regiunii perianale* leziunile au aspect conopidiform. [Fig. 4]. Se va recomanda efectuarea proctoscopiei în vederea excluderii focarelor ce pot duce la reimplantare virală.

Fig. 4. Condiloame acuminate peri- și intraanale. (Colecția de cazuri clinice a Clinicii Dermatologie II Colentina.)

– *Alte localizări*: mai rar se pot dezvolta leziuni HPV în alte zone, cum ar fi submamar, axilar sau ombilical. [8]

Condiloamele plane (ale colului uterin)

Reprezintă o formă particulară a infecției HPV la nivel genital. Leziunile sunt reprezentate de papule sau mici plăci cu suprafața plată, cu localizare la nivelul colului uterin. Sunt dificil de observat, fiind mai ușor vizibile prin aplicarea de acid acetic 5% sau prin colposcopie. Con-

diloamele plane determinate de tulpinile HPV 16 și 18 prezintă riscul progresiei către un carcinom spinocelular. [8]

Papuloza bowenoidă

Se manifestă prin apariția de papule multicentrice, izolate sau confluate în plăci de culoare roz, violacee sau brune, cu suprafață netedă, mamelonată sau leucokeratozică. Afectează cu o frecvență crescută adulții tineri și se localizează cu precădere la nivel penian și vulvar. Au un aspect clinic asemănător cu keratozele seboreice.

Aceste leziuni sunt determinate frecvent de tulpinile HPV 16 sau 18. Leziunile apar la nivelul regiunii anogenitale, la nivelul penisului, prepuțului, vulvar și perianal, însă au fost descrise și alte localizări. [8]

Condilomatoza gigantă (tumora Buschke-Löwenstein)

Este o formă tumorală rară, agresivă și invazivă, exo- sau endofitică, cu suprafață hiperkeratozică, frecvent determinată de tulpinile HPV 6, 11 sau 16, ce se localizează la sexul masculin cu predilecție la nivelul prepuțului, șanțului balanoprepuțial și perianal, iar la femei la nivelul vulvei și regiunii anorectale. [Fig. 5]. [8,10]

Leziunile cutanate cresc în dimesiuni, putând provoca ulcerații de presiune, ce infiltrează profund țesuturile subiacente, cu formarea ulterioară de abcese și traiecte fistuloase. La nivelul prepuțului poate afecta corpul cavernos, cu producere de hemoragii importante.

Aceste tumori sunt asociate cu distrugerea și extinderea în țesutul subiacent, însă au fost raportate focare de carcinom spinocelular și metastaze la nivelul ganglionilor limfatici locali.

Fig. 5. Condilomatoză gigantă Buschke-Löwenstein. (Colecția de cazuri clinice a Clinicii Dermatologie II Colentina.)

Situații particulare:

A. Pacienții imunodeprimați dezvoltă leziuni mai multe, mai mari și proeminente ce sunt rezistente la tratament. Recurențele sunt frecvent întâlnite la peste o treime din cazuri. Pacienții imunodeprimați sever, precum cei cu infecție HIV, pacienții ce urmează terapie cu imunosupresoare sau pacienții cu transplant de organ prezintă un risc crescut de carcinom spinocelular.

B. Vegetațiile veneriene la copii pot ridica suspiciunea de abuz sexual. Există criterii care pot susține transmiterea nonabuzivă de HPV, și anume: vârsta sub 3 ani, localizarea leziunilor la distanță de anus sau vulvă, detectarea tipului HPV2 sau alte tipuri specifice pielii, prezența condiloamelor acuminate la mamă, absența altor semne de abuz fizic sau a altor semne specifice bolilor cu transmitere sexuală. [32]

C. La femeile însărcinate ce asociază infecție HPV poate avea loc o extindere rapidă a leziunilor prin creșterea activării virale, indusă posibil și de nivelurile ridicate de estrogen și progesteron.

Complicații:

Impact asupra calității vieții. Prezența leziunilor influențează viața sexuală și determină anxietate prin posibilitatea dezvoltării de leziuni canceroase, prin posibilitatea afectării capacității de procreare sau prin afectarea partenerului. Afecțiunea poate fi percepută ca mutilantă. [34]

Complicații premaligne și maligne. Leziunile premaligne: neoplazia intraepitelială peniană – PIN, vulvară – VIN, perianală – PaIN, sau anală – AIN [Tabelul I], cât și leziunile maligne (cancerul anal, vulvar și penian) pot coexista sau se pot dezvolta la nivelul vegetațiilor veneriene. Acestea pot fi diagnosticate eronat doar ca vegetații veneriene. Modificările neoplazice, din punct de vedere clinic, se manifestă prin sângerări, aspect neregulat și neobișnuit pigmentat, ce pot ulcera sau prezenta infiltrație la palpare. [34]

Evoluție și prognostic. Condiloamele acuminate netratate se pot remite spontan, pot să rămână la aceleași dimensiuni, să crească în număr și dimensiune sau pot progresa spre o transformare malignă. [37]

Anatomie patologică:

Condiloamele acuminate

Histopatologic prezintă acantoză epidermică cu papilomatoză și hiperkeratoză. Crestele interpapilare sunt adesea alungite către centrul leziunii. Capilarele dermice pot fi lărgite și trombozate. Caracteristică infecției HPV este identificarea la nivelul stratului granular a koilocitelor (keratinocite mari, cu nucleu picnotic, excentric, înconjurat de un halou perinuclear). Acestea nu sunt întotdeauna descoperite, însă de cele mai multe ori se evidențiază în leziunile anogenitale și indică originea virală a leziunii. Se pot vizualiza pe frotiu Papanicolau. [11,38]

TABELUL I Clasificarea leziunilor premaligne din punct de vedere clinic și histopatologic [34-36]

VIN (neoplazia intraepitelială vulvară)		
Clinic	**HSIL**	Plăci eritematoase, albicioase sau pigmentate Prurit, durere sau arsură locală
	DVIN	Leziuni eritematoase, alb-gri, cu fisuri sau ulcerații Dificil de diferențiat de lichen plan sau de lichen scleros
Histopatologic	**HSIL**	Dezorganizarea epiteliului scuamos, atipii citologice, celule mitotice, raport nucleu/citoplasmă mare
	DVIN	Hiperplazie, hiperkeratoză, parakeratoză, alungirea și anastomozarea crestelor interpapilare, celule bazale atipice, mitoze atipice în stratul bazal, nuclei proeminenți, diskeratoză
AIN (neoplazia intraepitelială anală)		
Clinic	Plăci albicioase sau pigmentate cu sângerare sau secreții, ce pot fi asimptomatice sau pruriginoase	
Histopatologic	LG-AIN (AIN 1)	20-25% din epiteliu este înlocuit de celule bazaloide anormale
Histopatologic	HG-AIN (AIN 2 și 3)	Celule bazaloide anormale, caracteristic cu creșterea raportului nucleu/citoplasmă Ocupă >50% din epiteliu
PIN (neoplazia intraepitelială peniană)		
Clinic	Plăci eritematoase, unice sau multiple, de aspect catifelat, lucios, cu suprafața scuamoasă sau erodată Pot fi prezente sângerări sau ulcerații asociate cu prurit sau durere	
Histopatologic	Dezorganizări ale stratului bazal și parabazal, cu atipii celulare și mitoze atipice, clasificate în funcție de adâncimea epiteliului implicat	

HSIL – high grade squamous intraepithelial lesion of the vulva; HG-AIN – high grade anal intraephitelial neoplasia; *DVIN* – vulvar intraepithelial neoplasia, differentiated type; LG-AIN – low grade anal intraephitelial neoplasia.

Vegetațiile veneriene prezintă o papilomatoză mai discret rotunjită comparativ cu verucile vulgare. Porțiunile superioare ale suprafețelor mucoase au în mod normal câteva niveluri de vacuolizare citoplasmatică. Detecția acestora este specifică pentru condiloamele acuminate dacă sunt poziționate mai profund în stratul malpighian. [10]

Tumora Buschke-Löwenstein

Are caracteristici asemănătoare cu condiloamele acuminate. Din punct de vedere citologic, leziunile sunt formate din celule cu atipie minimă sau fără atipie, care în mod caracteristic au citoplasma abundentă, de culoare roz pal. Există și o marcată extensie descendentă, caracteristică, cu creste interpapilare mărite și cu vacuolizare a celulelor epidermice. Celulele mitotice sunt detectare rar, iar atunci când sunt prezente sunt normale. Crestele interpapilare mărite, bombate, afectează adesea structuri profunde. Aceste trăsături identificate în profunzimea leziunii sunt importante pentru diagnostic, însă ele nu vor fi vizibile la o biopsie efectuată superficial. [10]

Papuloza bowenoidă (neoplazia intraepitelială nediferențiată)

Din punct de vedere histologic este caracterizată prin arii de acantoză bine delimitate și atipii citologice profunde. Particularități histologice ce pot indica corect acest diagnostic includ numeroase celule diskeratozice, prezența parțială a celulelor vacuolizate și prezența unui număr mare de mitoze. [38]

Diagnostic:

Diagnostic epidemiologic. Notificarea partenerilor pacienților infectați cu HPV nu mai este obligatorie în România începând cu anul 2015, dar rămâne recomandată pentru a se putea preveni transmiterea infecției HPV anogenitale, pentru a preveni reinfectarea pacienților și pentru a putea oferi diagnostic și tratament precoce partenerilor. În cazul infecției HPV anogenitale, se recomandă notificarea partenerilor avuți cu maxim 6 luni înainte de diagnosticarea leziunilor genitale.

Alte aspecte epidemiologice ce trebuie luate în considerare sunt vârsta și sexul pacientului, infecția HPV anogenitală prezentând un vârf de incidență la persoanele de sex feminin între 20 și 25 de ani; tipul HPV este esențial pentru a stabili riscul de transformare neoplazică, iar prezența unui număr crescut de vegetații veneriene sugerează necesitatea stabilirii unei posibile cauze subiacente de imunosupresie.

Diagnostic clinic. Se bazează pe aspectul leziunilor și istoricul de leziuni papuloase, dobândite, lent evolutive, cu creștere în dimensiuni și cu localizare în regiunea anogenitală. Aplicarea de acid acetic 3-5% la nivelul leziunilor vaginale îmbunătățește vizualizarea acestora, tehnică utilizată mai ales în cadrul examenului colposcopic pentru leziunile localizate la nivelul colului uterin. [8]

Dermatoscopia condiloamelor acuminate identifică multiple proeminențe neregulate, cu capetele înclinate, mai albe și mai largi decât papilele vasculare. Pot fi, de asemenea, prezente hemoragii punctiforme.

Diagnostic paraclinic. Cuprinde diferite metode de identificare directă sau indirectă.

Biopsia cu examen histopatologic poate stabili diagnosticul de condiloame acuminate, dar nu este practicată de rutină. Este necesară în cazul suspectării unei transformări neoplazice.

Culturile celulare nu sunt utile pentru diagnostic, papillomavirusurile umane necesitând diferențiere celulară pentru a-și putea termina ciclul de viață.

Detectarea antigenelor virale prin imunocitochimie este o tehnică cu sensibilitate redusă, ce a fost înlocuită de hibridizarea in situ. [40]

Hibridizarea in situ poate detecta ADN-ul viral pe fragmentele de biopsie, însă este puțin sensibilă și puțin specifică. [40]

PCR are sensibilitate mai mare, dar este mai greu de realizat. Se utilizează pentru genotiparea tipurilor de HPV [41] și se practică mai ales în scop de cercetare.

Hybrid capture HPV DNA Test 2 (hc2) este o modalitate de diagnostic a condiloamelor acuminate cu o sensibilitate și specificitate comparabile cu cele ale PCR-ului [41]. Este ușor de realizat și prezintă o bună reproductibilitate, fiind cea mai bună metodă de identificare a infecției HPV anogenitale. Principalul dezavantaj este că nu poate identifica exact tipul de tulpină HPV, dar o poate încadra în grupul de risc scăzut sau crescut de malignizare. [42]

Testul Papanicolau este principala metodă de screening a cancerului de col uterin. [43]

Diagnostic diferențial:

Condiloamele acuminate necesită diferențiere de mai multe afecțiuni ce au aspect similar:

– Keratoze seboreice situate în regiunea anogenitală – tumori benigne ce se dezvoltă inițial sub forma unor mici papule de culoare gălbuie, ulterior crescând în dimensiuni, cu suprafața rugoasă și variații de culoare de la maro deschis până la negru. Dermatoscopia identifică orificii de tip comedonian și chisturi milia. [35]

– Chist epidermoid – papule sau noduli netezi, comprimabili, adesea prezentând un punct dilatat central. [34]

– Angiokeratoame – papule de culoare roșu închis sau purpurii, uneori putând avea suprafața rugoasă și abrazivă.

– Papule perlate peniene – structuri anatomice normale alcătuite din papule roz-albicioase, monomorfe, dispuse pe mai multe rânduri, ce se localizează la nivelul coroanei sau santului penian. [32]

– Papilomatoză vestibulară – structură cutanată rară, localizată la nivelul labiei mici sub forma unor mici papule de culoare roz, filiforme, ce este frecvent confundată chiar și de către medicii dermatologi cu condiloamele acuminate. Dermatoscopic, în centrul transparent al papilelor cilindrice se observă canale vasculare neregulate și abundente. [44]

– Molluscum contagiosum – aspect ombilicat și dermatoscopic cu structură centrală multilobulară de culoare alb-galbenă, ce este înconjurată de o coroană vasculară.

– Condyloma lata – papule eritematoase sau hipopigmentare, cu suprafața netedă, ce pot deveni macerate sau suprainfectate. Testarea serologică pentru sifilis este intens pozitivă.

– Lichen plan – leziuni papuloase de culoare violacee, aspect poligonal, cu striurile Wickham și deseori afectarea concomitentă a mucoasei bucale.

– Pemfigus vegetant – leziuni vegetante cu pustule prezente de la debut pe regiunile flexurale, ce pot fi confundate cu condiloamele acu-

minate macerate. Prezența pustulelor în periferie este un indiciu pentru diagnosticul corect al afecțiunii buloase, precum și afectarea altor regiuni ale corpului. [32]

– Carcinom spinocelular – leziunea poate avea aspect verucos, scleros, eroziv sau leucoplazic. Este necesară biopsie cutanată.

– Melanom al regiunii anogenitale – macule sau papule cu colorație variabilă, de la roz pal până la negru, cu margini neregulate, uneori supradenivelate sau ulcerate. Evoluție rapidă cu modificare de aspect.

Papuloza bowenoidă (neoplazia intraepitelială nediferențiată) poate fi confundată cu următoarele afecțiuni:

– Leucoplazie – placă de culoare albă, galbenă sau gri-galbenă, aderentă, cu localizare la nivelul mucoasei genitale sau bucale.

– Eritroplazia Queyrat – afecțiune caracterizată prin apariția unei plăci eritematoase, catifelată, bine delimitată, localizată la nivel penian sau la nivel vulvar, care histologic este o leziune scuamoasă intraepitelială de risc înalt (HSIL).

– Balanita Zoon (balanita circumscripta plasmacellularis) – afecțiune cronică inflamatorie benignă, nonvenerică, ce afectează bărbații necircumciși de vârstă mijlocie sau vârstnicii. Clinic se manifestă sub forma unei plăci eritematoase solitare, bine delimitată, cu suprafața lucioasă, localizată la nivelul glandului. Leziuni similare cu caracter clinic și histopatologic au fost descrise și la femei, sub denumirea de vulvită Zoon (vulvita circumscripta plasmacellularis).

– Boala Paget extramamară – plăci eritematoase bine delimitate, cu localizare la nivelul regiunii vaginale, pubiene, vulvare, rădăcinii penisului sau perianal. [33]

Condilomatoza gigantă (tumora Buschke-Löwenstein) se diferențiază de:

– Adenocarcinomul rectal primar – tumoră exofitică, conopidiformă, cu suprafața neregulată, localizată circumferențial la nivelul regiunii anale, ce poate mima în unele cazuri tumora Buschke-Löwenstein.

– Alte forme de carcinom spinocelular. [45]

Tratament. În România, tratamentul infecției HPV anogenitale este prevăzut în Anexa 1 a Ordinului Ministerului Sănătății nr. 1342/2013 pentru aprobarea metodologiei de supraveghere a infecțiilor cu transmitere sexuală. [46]

Tratament local: tratamentul condiloamelor acuminate include numeroase metode terapeutice, în principal locale, ce pot fi autoadministrate sau administrate de către medic. [Tabelul II]. În ciuda progresului realizat în ceea ce privește tratamentul acestor leziuni, rata de recurențe este în continuare crescută pentru majoritatea terapiilor [35].

TABELUL II Recomandări în tratamentul vegetațiilor veneriene [35]

Autoadministrate	Administrate de către medic
Podofilotoxină (cremă 0,15%/soluție 0,5%)	Acid tricloracetic
Imiquimod (cremă 5%)	Crioterapie
Sinecatechine	Electroterapie/Excizie chirurgicală/Chiuretare/ Laserterapie

Tratamentul autoadministrat în cazul vegetațiilor veneriene se bazează pe metode chimice de citodistrucție a leziunilor cutanate și/sau mucoase și include: podofilotoxină (cremă 0,15%/soluție 0,5%), imiquimod (cremă 5%) și sinecatechine.

Podofilotoxina [35] este principalul component activ al podofilinei, preparat pe bază de extract de plante, ce poate fi utilizat sub formă de cremă 0,15% sau soluție 0,5%. Se aplică de 2 ori pe zi, 3 zile consecutiv, urmate de 4 zile de pauză. Durata totală a tratamentului este până la dispariția leziunilor și poate varia între 4 și 6 săptămâni. Podofilotoxina sub formă de cremă 0,15% se utilizează mai ales în cazul leziunilor vulvare sau anale, iar sub formă de soluție 0,5% se preferă în cazul leziunilor peniene.

Rata de succes a tratamentului cu podofilotoxină este de 45-77%, iar rata de recidivă de 38%. [47]

Reacțiile adverse locale ce pot apărea în urma tratamentului cu podofilotoxină includ eritem, fisuri, senzație de arsură sau durere de intensitate redusă. Podofilotoxina este contraindicată în sarcină. [35]

Podofilotoxina este preferată podofilinei deoarece efectul său terapeutic este mai rapid, nu prezintă proprietăți mutagenice și poate fi administrată de către pacient. [48]

Imiquimod [35] sub formă de cremă 5% face parte din categoria modificatorilor de răspuns imun, fiind utilizat în tratamentul condiloamelor acuminate sub formă de preparat autoadministrat. Printre mecanismele de acțiune se enumeră creșterea producției de citokine, de factor de necroză tumorală α (TNF-α) și de interferon α (IFN-α), precum și stimularea limfocitelor T CD4+ la nivelul leziunilor. [49]

Se aplică la nivelul leziunilor de 3 ori pe săptămână, seara înainte de culcare, iar dimineața se îndepărtează prin curățare cu apă și săpun. Tratamentul se menține până la dispariția leziunilor, însă maxim 16 săptămâni. Rata de vindecare în urma tratamentului cu imiquimod variază între 37-62%, iar rata de recidivă la 10 săptămâni de la oprirea tratamentului este de 19%. [50]

Reacțiile adverse la imiquimod includ eritemul la nivelul regiunii tratate. Au fost raportate și cazuri de fimoză și lichen scleros. [35]

Sinecatechinele [35] sunt produse botanice, obținute din extras din frunze de ceai verde, cu rol antioxidant, antiviral, antitumoral. Pentru tratamentul condiloamelor acuminate mecanismul de acțiune include modificarea răspunsului inflamator. [51]

Se aplică la nivelul leziunilor de 3 ori pe zi, până la dispariția acestora, maxim 16 săptămâni. Rata de succes a tratamentului cu sinecatechine este de 53-58%, iar rata de recidivă este minimă, de 7-11%. [52]

Reacțiile adverse apar la 20% dintre pacienți și includ reacții locale minime de eritem, senzație de arsură sau înțepătură etc. [51]. Alte reacții severe raportate: limfadenită, vulvovaginită, balanită, ulcerații. [51]

Tratamentul administrat de către medic în cazul vegetațiilor veneriene include atât metode chimice (acid tricloracetic – TCA), cât și metode fizice (crioterapie, electroterapie, excizie chirurgicală, chiuretare, laserterapie).

Acidul tricloracetic (TCA) se utilizează sub formă de soluție în concentrație de 80-90%. [35]. Este un agent caustic și hemostatic, ce se aplică strict la nivelul leziunii. Ulterior aplicării, se așteaptă până la uscarea substanței și formarea unei cruste de culoare albă. Deseori apare o senzație de arsură, ce dispare după 2-5 minute. [53]. Se aplică săptămânal și este mai eficient la nivelul leziunilor papuloase, de mici dimensiuni. Rata de răspuns la terapie este de 50-100%, iar rata de recurență variază între 6-50%. [54]

Podofilina în concentrație de 20-25% este un extras nonstandardizat din planta *Podophyllum* ce se aplică de către medic. Sunt descrise cazuri de toxicitate sistemică după aplicare locală de podofilină.

Metode fizice:

Crioterapia cu azot lichid [35] este o metodă de tratament simplu de efectuat, cu costuri reduse, cu eficiență de 79-88% și cu o rată de recidivă de 25-39%. [55]. Se aplică la nivelul leziunilor și regiunii înconjurătoare acestora, câte 20 de secunde pe ședință, săptămânal. Reacțiile adverse sunt minime și includ cicatrice și depigmentări locale.

Electroterapia [35] este o metodă de tratament utilizată mai ales în cazul condiloamelor acuminate multiple și de mici dimensiuni. Oferă avantajul de a controla sângerarea prin funcția de coagulare. Reacțiile adverse sunt minime, cu o rată de vindecare de 61-94% și cu o rată de recidivă de 14-22%. [56]

Chiuretarea [35] se utilizează în cazul leziunilor multiple de mici dimensiuni.

Excizia chirurgicală se preferă în cazurile de vegetații veneriene de mari dimensiuni cu localizare specială (ex., intraanal etc.).

Laserterapia prin laser CO_2 sau *YAG* este o altă metodă de tratament al acestei afecțiuni. Atât electrocauterizarea, cât și laserterapia impun purtarea de către medic a măștii de protecție, întrucât fumul emis poate con-

ține virioni infectanți de HPV. [35]. Există studii care au arătat posibilitatea de tratament al vegetațiilor veneriene cu PDL (pulse dye laser). [57]

În ceea ce privește răspunsul la tratament, factorii de prognostic pentru eficiența terapiei sunt reprezentați de tratamentul ales și de extinderea leziunilor. [58]

Situațiile particulare necesită management specializat și corespunzător. Condiloamele acuminate vaginale pot fi tratate prin TCA sau crioterapie, cele cervicale necesită management de către medicul specialist ginecolog. Condiloamele intrameatale pot fi tratate cu TCA sau imiquimod în caz de dimensiuni reduse; în caz contrar, se recomandă excizia chirurgicală. În cazul condiloamelor intraanale se recomandă excizia chirurgicală. În sarcină, condiloamele acuminate cresc atât în dimensiuni, cât și în număr. Prezența lor în timpul travaliului asociază un risc de 1 la 400 de nou-născuți în ceea ce privește dezvoltarea papilomatozei laringiene juvenile. [35]. Tratamentul la gravide este dificil. Imiquimodul, podofilotoxina și sinecatechinele nu sunt recomandate în timpul sarcinii. Un studiu danez a evidențiat faptul că la sugarii ale căror mame au avut pe perioada sarcinii condiloame acuminate, nașterea prin cezariană nu a redus riscul de a dezvolta papilomatoză respiratorie. [34]. La imunodeprimați, rata de rezistență la tratament este mult crescută, la fel și cea de recidivă post-tratament.

În ceea ce privește ***tratamentul sistemic*** al vegetațiilor veneriene, actual nu sunt disponibile preparate specifice. În cazul pacienților cu leziuni în număr ridicat se poate utiliza inozină acedoben dimepranol, un imunomodulator cu rol în creșterea imunității. Un studiu recent a propus utilizarea acestui preparat ca alternativă terapeutică în tratamentul condiloamelor cervicale. [59]. De asemenea, a fost utilizat interferonul pe cale sistemică, însă fără rezultate spectaculoase. [60]

Tratamentul simptomatic în cele mai multe cazuri nu este necesar, întrucât vegetațiile veneriene sunt asimptomatice. Eventualele reacții adverse post-tratament pot necesita tratament specific.

Tratamentul igienic în cazul infecției HPV anogenitale include igienă locală zilnică cu apă și săpun, utilizarea metodelor de protecție masculine (prezervative) ca metodă de prevenție, limitarea numărului de parteneri sexuali etc.

Prevenție:

Prevenție individuală

Abstinența sexuală reprezintă o modalitate de a reduce infecțiile cu HPV, abstinența incluzând orice tip de activitate sexuală (genitogenitală, orală sau anală). Riscul crescut de infecție HPV anogenitală este corelat cu numărul mare de parteneri sexuali. Folosirea prezervativului masculin protejează împotriva achiziției vegetațiilor veneriene masculine, dar

și feminine. Utilizarea prezervativului este recomandată când unul dintre parteneri este infectat cu HPV sau când se află în tratament până la rezoluția completă a leziunilor. S-a demonstrat faptul că utilizarea prezervativului de către ambii parteneri cu infecție HPV concomitentă poate accelera remisia leziunilor. [32,35]

Circumcizia reduce riscul de infecție HPV. Bărbații circumcișii reduc riscul de infecție pentru partenere. Studii recente au demonstrat faptul că circumcizia masculină a redus transmiterea heterosexuală a virusului HIV, a tipurilor de HPV cu risc crescut și a virusului Herpes simplex. [35]

Se recomandă ca pacienții cu infecție HPV să efectueze screening și pentru alte boli cu transmitere sexuală. [35]

Prevenție colectivă

Pentru partenerii actuali, dar și din trecut (dacă este posibil din ultimele 6 luni), se recomandă consult de specialitate pentru prezența/reapariția leziunilor și consiliere cu privire la educația și prevenirea bolilor cu transmitere sexuală.

Vaccinarea profilactică împotriva infecției HPV este cea mai bună abordare pentru prevenirea infecției anogenitale HPV. Tehnologia ADN-ului recombinant a fost utilizată pentru vaccinul profilactic, care conține proteina capsidică majoră L1. Această proteină se autoasamblează în capsule goale, denumite „particule asemănătoare virusurilor" (VLPs). Aceste particule seamănă morfologic și imunologic cu virionii nativi și poartă epitopi de neutralizare pe suprafața lor. Administrarea vaccinului este sigură, întrucât nu conține ADN-ul viral oncogenic. Imunizările sistemice induc anticorpi specifici de tip, neutralizanți, cu titru ridicat, cu durată lungă de acțiune. [35]

În prezent sunt disponibile vaccinuri anti-HPV dirijate în mod deosebit împotriva tipurilor HPV cu risc crescut. Administrarea lor este recomandată, dacă este posibil, înainte de debutul activității sexuale, respectiv înaintea expunerii la infecții HPV. Vaccinarea se efectuează intramuscular, de obicei în regiunea deltoidă. [61]

În 2017, la nivel global, 71 de țări (37%) aveau introdus vaccinul anti-HPV în programul național de imunizare pentru fete, iar în 11 țări (6%) și pentru băieți. [61]

Vaccinul bivalent HPV este o suspensie pentru injecții intramusculare conținând proteină virală purificată L1 pentru tipurile 16 și 18 HPV. Vaccinul cvadrivalent împotriva infecției HPV este o suspensie pentru injecție intramusculară conținând proteina virală L1 purificată pentru tipurile 6, 11, 16 și 18 HPV. Vaccinul nonavalent HPV este o suspensie pentru injecție intramusculară conținând proteină virală L1 purificată pentru 9 tipuri de HPV: 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 și 58. Aceste vaccinuri sunt indicate pentru ambele sexe începând cu vârsta de 9 ani pentru

prevenirea leziunilor premaligne sau maligne care afectează colul uterin, vulva, vaginul și anusul, provocate de tipurile HPV cu risc crescut, precum și pentru prevenirea vegetațiilor veneriene datorate tipurilor HPV specifice. [61]

Schema de administrare și depozitare recomandată de producători este prezentată în tabelul III.

TABELUL III Schema de vaccinare pe categorii de vârstă și intervalele de administrare [61]

Tipul de vaccin (fete și băieți)	Vârstă	Doze	Interval	Particularități
Bivalent HPV (16, 18)	9-14	2 doze × 0,5 ml	0 și 5-12 luni	<5 luni → 3 doze
	≥15	3 doze × 0,5 ml	0, 1 și 6 luni	T = 2-8°C
Cvadrivalent HPV (6, 11, 16, 18)	9-13	2 doze × 0,5 ml	0 și 6 luni	<6 luni → 3 doze
	≥14	3 doze × 0.5 ml	0, 2 și 6 luni	T = 2-8°C
Nonavalent HPV (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58)	9-14	2 doze × 0,5 ml	0 și 5-13 luni	<5 luni → 3 doze
	≥15	3 doze × 0,5 ml	0, 2 și 6 luni	T = 2-8°C

În urma studiilor, s-a constatat o protecție de peste 90% împotriva infecției cu tipul de HPV pentru care s-a efectuat vaccinarea și o protecție de 100% în prevenirea vegetațiilor veneriene, displazii cu grad scăzut și grad crescut asociate tipurilor HPV, pentru care s-a efectuat vaccinarea. [10]

Urmărirea la 5 ani după vaccinare a demonstrat titruri stabilizate de anticorpi, sugerând inducerea unui răspuns puternic al celulelor B cu memorie. [10]

Programele de vaccinare anti-HPV pentru populațiile de femei tinere și bărbați tineri vor reduce substanțial incidența afecțiunilor legate de infecții HPV anogenitale, displazia cervicală de grad scăzut, cancerul de col uterin, cancerul anal și papilomatoza respiratorie recurentă (OMS). Vaccinarea HPV pe scară largă pentru reducerea încărcăturii virale a HPV este necesară pentru eradicarea completă a virusului în populația generală. [8,35,62]

Vaccinarea pe categorii de vârstă preadolescentă și adolescentă este menită să ofere o protecție optimă, deoarece multe infecții cu HPV sunt obținute imediat după începerea vieții sexuale. [63]

După o schemă de 3 doze, vaccinurile bivalent, cvadrivalent și nonavalent sunt extrem de imunogene, cu cele mai mari răspunsuri imune observate la fetele cu vârsta între 9 și 15 ani.

La pacienții imunocompromiși și/sau infectați cu HIV sunt disponibile puține informații privind imunogenicitatea vaccinurilor. Datele privind utilizarea lor într-un program de 3 doze (vârsta între 7-12 ani) sunt liniștitoare privind siguranța. [61]

Reacțiile adverse locale includ durere la momentul injectării (cel mai frecvent raportată), eritem local și inflamație. [61]

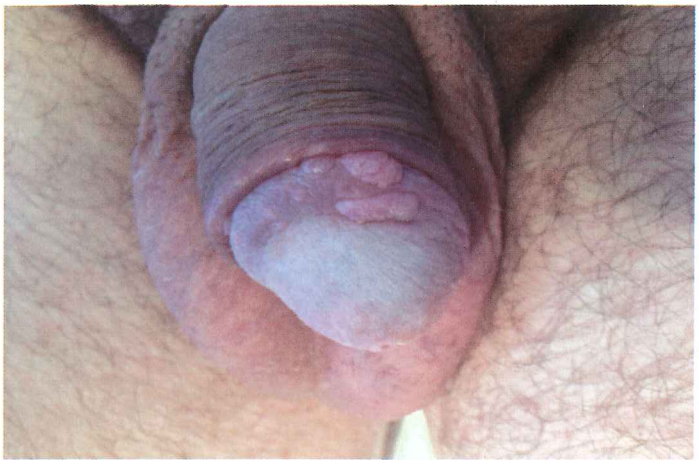
Reacțiile sistemice includ febră (cel mai frecvent raportată), cefalee, amețeli, mialgii, artralgii, greață, vărsături, dureri abdominale. [61]

Perspective. Diagnosticul corect al infecției HPV anogenitale și al tipului de HPV implicat este esențial pentru prevenția neoplaziilor HPV-asociate. Metodele actuale de diagnostic sunt eficiente, dar sunt complexe, deseori greu de realizat și au costuri ridicate. În prezent, dezvoltarea de biosenzori pentru diagnosticul și identificarea tipului de HPV implicat este o metodă cu eficiență crescută, sensibilă, cost-eficientă și ușor de realizat. Printre aceste metode se enumeră spectroscopia de fluorescență și spectroscopia de impedanță electrochimică. [64]

Metodele de tratament pentru infecția HPV anogenitală sunt în continuă dezvoltare. Noi posibile ținte terapeutice, precum ubiquitin protein-ligaza PDZRN3, reprezintă un viitor al terapiei anti-HPV. [65]

Cazuri clinice

CAZ 1: TIPIC

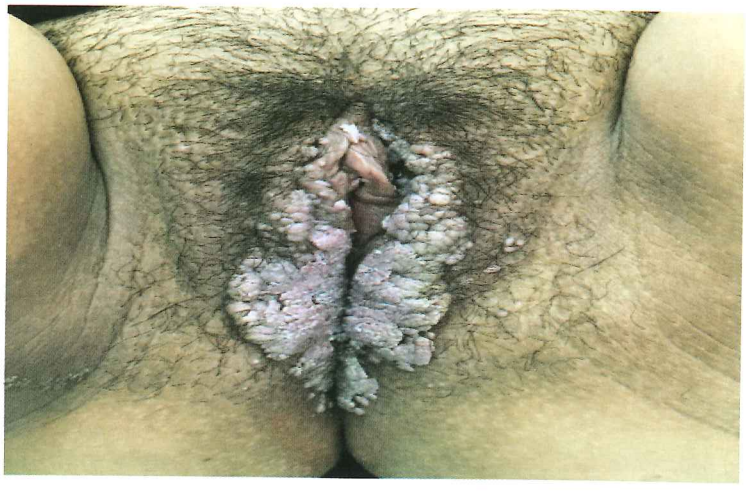


Pacient în vârstă de 32 de ani, fără antecedente personale patologice semnificative, s-a prezentat pentru apariția unor formațiuni tumorale rotund-ovalare, de culoarea pielii, cu suprafața neregulată, diametru de 1-3 cm, asimptomatice, în evoluție de 3 luni. Contact sexual infectant în urmă cu 5 luni. Tratament prin electroterapie. (Imagine preluată din colecția de cazuri clinice a Clinicii Dermatologie II Colentina.)

CAZ 2: ATIPIC

Pacient în vârstă de 5 luni, s-a prezentat pentru apariția unei erupții alcătuite din papule și plăci bine delimitate, cu margini neregulate, de culoare brună, localizată în regiunea genitală și perianală. Inoculare inocentă în mediu familial. Absența altor afecțiuni concomitente. Tratamentul ales a constat în crioterapie cu azot lichid și inozină acedoben dimepranol sirop pentru copii. (Imagine preluată din colecția de cazuri clinice a Clinicii Dermatologie II Colentina.)

CAZ 3: SEVER



Pacientă în vârstă de 33 ani, însărcinată în luna a 7-a, cunoscută cu vegetații veneriene, în evoluție de 1 an, pentru care a urmat tratament local cu podofilină, s-a prezentat în clinică pentru creșterea în număr și dimensiuni a leziunilor genitale în ultimele 2 luni. Screening-ul pentru alte infecții cu transmitere sexuală a fost negativ. Tratamentul ales a constat în electroterapia leziunilor. S-a recomandat nașterea prin cezariană. (Imagine preluată din colecția de cazuri clinice a Clinicii Dermatologie II Colentina.)

CAZ 4: SEVER

Pacientă în vârstă de 29 de ani, fără antecedente personale patologice semnificative, s-a prezentat pentru apariția unor formațiuni tumorale exofitice, conopidiforme, cu eroziuni, acoperite de cruste hematice și localizate în regiunea perineală. Screening-ul pentru alte infecții cu transmitere sexuală a fost negativ. Tratamentul inițial a constat în aplicații locale de podofilină, însă cu recidiva leziunilor. În continuare s-a efectuat electroterapia formațiunilor, de asemenea cu recidivă ulterioară, ceea ce a determinat biopsierea leziunii. Examenul histopatologic a evidențiat un carcinom spinocelular, iar pacienta a fost îndrumată în rețeaua oncologică teritorială. (Imagine preluată din colecția de cazuri clinice a Clinicii Dermatologie II Colentina.)

BIBLIOGRAFIE

1. Patel H., Wagner M., Singhal P., Kothari S., Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. BMC Infect Dis 2013 Jan 25;13(1)13-39.
2. Fathi R., Tsoukas M.M., Genital warts and other HPV infections: Established and novel therapies. Clin Dermatol 2014 Apr 30;32(2):299-306.
3. Steben M., Duarte-Franco E., Human papillomavirus infection: epidemiology and pathophysiology. Gynecol Oncol 2007 Nov 30;107(2):2-5.
4. Kofoed K., Sand C., Forslund O., Madsen K., Prevalence of human papillomavirus in anal and oral sites among patients with genital warts. Acta Dermatol Venereol 2014 Mar 1;94(2):207-211.
5. Braaten K.P., Laufer M.R., Human papillomavirus (HPV), HPV-related disease, and the HPV vaccine. Rev Obstet Gynecol 2008;1(1):2-10.
6. Hawkins M.G., Winder D.M., Ball S.L., Vaughan K., Sonnex C., Stanley M.A., Sterling J.C., Goon P.K., Detection of specific HPV subtypes responsible for the pathogenesis of condylomata acuminata. Virol J 2013 May 1;10(1):127-137.
7. Yaghoobi R., Makvandi M., Afshar N., Pazyar N., Hamidifard M., Sharifpour C., High Frequency of Human Papillomavirus Genotype 16 Among Patients With Anogenital Warts. Jundishapur J Microb 2015 Nov;8-11.
8. Stockfleth E., Human Papilloma Virus Infections. In Burgdorf W., Plewig G., Wolff H.H., Landthaler M. (eds.), Braun-Falco's Dermatology, 3rd ed. Springer, Heidelberg, 2009, p. 64-73.

9. Castellsagué X., Giuliano A.R., Goldstone S., Guevara A., Mogensen O., Palefsky J.M., Group T., Shields C., Liu K., Maansson R., Luxembourg A., Immunogenicity and safety of the 9-valent HPV vaccine in men. Vaccine 2015 Nov 27;33(48):6892-6901.
10. Kimbauer R., Lenz P., Human Papillomaviruses. In Rapini R.P., Jorizzo J.L., Bolognia J.L. (eds.), Dermatology, 3rd ed. Elsevier, Philadelphia, 2012, p. 1303-1321.
11. Androphy E., Lowy D., Warts. In Wolff K., Goldsmith L., Katz S., Gilchrest B., Paller A., Leffell D. (eds.), Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 7th ed. McGraw-Hill Medical, New York, 2008, p. 1914-1923.
12. Munoz N., Castellsagué X., de González A.B., Gissmann L., HPV in the etiology of human cancer. Vaccine 2006 Aug 21;(24):1-10.
13. Martinez I., Wang J., Hobson K.F., Ferris R.L., Khan S.A., Identification of differentially expressed genes in HPV-positive and HPV-negative oropharyngeal squamous cell carcinomas. Eur J Cancer 2007 Jan 31;43(2):415-432.
14. Lee S.H., Detection of human papillomavirus (HPV) L1 gene DNA possibly bound to particulate aluminum adjuvant in the HPV vaccine Gardasil®. J Inorganic Biochem 2012 Dec 31;117:85-92.
15. Graham S.V., Human papillomavirus: gene expression, regulation and prospects for novel diagnostic methods and antiviral therapies. Future Microbiol 2010 Oct;5(10):1493-14506.
16. Ault K.A., Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections in the female genital tract. Infect Dis Obstet Gynecol 2006 Jan 30;2006;1-5.
17. Sălăvăstru C.M., Niculescu M.C., Zota A., Nicola G., Morariu H.S., Solovan C., et al, Epidemiological Aspects of Genital Warts in Romania – a 2012 Retrospective Survey. Mædica 2014 Jun;9(2):144-150.
18. Richards S., An overview of genital warts. Nursing Standard 2014 Feb 12;28(24):46-50.
19. Forcier M., Musacchio N., An overview of human papillomavirus infection for the dermatologist: disease, diagnosis, management, and prevention. Dermatol Ther 2010 Sep 1;23(5):458-476.
20. VanBuskirk K., Winer R.L., Hughes J.P., Feng Q., Arima Y., Lee S.K., Stern M.E., O'Reilly S.F., Koutsky L.A., Circumcision and acquisition of HPV infection in young men. Sex Transm Dis 2011 Nov;38(11):1074-1081.
21. Chaturvedi A.K., Graubard B.I., Broutian T., Pickard R.K., Tong Z.Y., Xiao W., Kahle L., Gillison M.L., NHANES 2009-2012 findings: association of sexual behaviors with higher prevalence of oral oncogenic human papillomavirus infections in US men. Cancer Res 2015 Apr 14:2468-1477.
22. Lefebvre C.S., Van Kriekinge G., Goncalves M.A., De Sanjose S., Appraisal of the burden of genital warts from a healthcare and individual patient perspective. Pub Health 2011 Jul 31;125(7):464-475.
23. Kofoed K., Norrbom C., Forslund O., Møller C., Frøding L.P., Pedersen A.E., Markauskas A., Blomberg M., Baumgartner-Nielsen J., Madsen J.T., Strauss G., Low prevalence of oral and nasal human papillomavirus in employees performing CO2-laser evaporation of genital warts or loop electrode excision procedure of cervical dysplasia. Acta Derm Venereol 2015 Feb 1;95(2):173-176.
24. Mammas I.N., Sourvinos G., Spandidos D.A., Human papilloma virus (HPV) infection in children and adolescents. Eur J Pediatr 2009 Mar 1;168(3):267-273.
25. Sălăvăstru C., Cristodulo T., Panduru M., Colțoiu A., Țiplică G.S., Infecția genitală și perigenitală cu papiloma virusul uman (HPV) la copilul mic. Rom J Pediatr 2009 May 1;58(2):219-223.
26. Torre L.A., Bray F., Siegel R.L., Ferlay J., Lortet-Tieulent J., Jemal A., Global cancer statistics, 2012. CA: A Cancer Journal for Clinicians 2015 Mar 1;65(2):87-108.
27. Groves I.J., Coleman N., Pathogenesis of human papillomavirus-associated mucosal disease. J Pathol 2015 Mar 1;235(4):527-538.
28. Klingelhutz A.J., Roman A., Cellular transformation by human papillomaviruses: lessons learned by comparing high- and low-risk viruses. Virology 2012 Mar 15;424(2):77-98.
29. Bazzo K.O., Godoy A.E., Pasqualotto F.F., HPV pathogenesis and biomarkers of viral progression and cervical cancer: A literature review. Available from: https://www.researchgate.net/profile/Alessandra_Godoy/publication/260328813_HPV_pathogenesis_and_biomarkers_of_viral_progression_and_cervical_cancer_A_literature_review/links/0a85e539a54895dfac000000/HPV-pathogenesis-and-biomarkers-of-viral-progression-and-cervical-cancer-A-literature-review.pdf. Accessed 30th of June 2017.
30. Buck C.B., Pastrana D.V., Lowy D.R., Schiller J.T., Efficient intracellular assembly of papillomaviral vectors. J Virol 2004 Jan 15;78(2):751-7.

31. Brianti P., De Flammineis E., Mercuri S.R., Review of HPV-related diseases and cancers. New Microbiol 2017 Apr 3;40(2):80-85.
32. Forsea D., Popescu R., Popescu C.M., Infecții virale: Papilomavirusurile umane. În Forsea D., Popescu R., Popescu C.M. (eds.), Compendiu de dermatologie și venerologie. Edit. Tehnică, București, 1997, p. 36-41.
33. Karnes J.B., Usatine R.P., Management of external genital warts. Am Fam Physician 2014 Sep 1;90(5):312-318.
34. Lacey C.J., Woodhall S.C., Wikstrom A., Ross J., 2012 European guideline for the management of anogenital warts. J Eur Acad Dermatol Venereol 2013 Mar 1;27(3):263-270.
35. Meijden W.I., Boffa M.J., Harmsel W.A., Kirtschig G., Lewis F.M., Moyal-Barracco M., Țiplică G.S., Sherrard J., 2016 European guideline for the management of vulval conditions. J Eur Acad Dermatol Venereol 2017 Feb 1;31(6):925-241.
36. Wikström A., Hedblad M.A., Syrjänen S., Penile intraepithelial neoplasia: histopathological evaluation, HPV typing, clinical presentation and treatment. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012 Mar 1;26(3):325-330.
37. Li J., Ackerman A.B., Seborrheic keratoses that contain human papillomavirus are condylomata acuminata. Am J Dermatopathol 1994 Aug 1;16(4):398-405.
38. Cardoso J.C., Calonje E., Cutaneous manifestations of human papillomaviruses: a review. Acta Dermatovenerol Al Pannonica Adriat 2011 Sep;20(3):145-154.
39. Țiplică G.S., Radcliffe K., Evans C., Gomberg M., Nandwani R., Rafila A., Nedelcu L., Sălăvăstru C., 2015 European guidelines for the management of partners of persons with sexually transmitted infections. J Eur Acad Dermatol Venereol 2015 Jul 1;29(7):1251-1257.
40. Coutlée F., Rouleau D., Ferenczy A., Franco E., The laboratory diagnosis of genital human papillomavirus infections. Can J Infect Dis Med Microbiol 2005;16(2):83-91.
41. Dixit R., Bhavsar C., Marfatia Y.S., Laboratory diagnosis of human papillomavirus virus infection in female genital tract. Indian J Sex Transm Dis 2011 Jan;32(1):50-52.
42. Abreu A.L., Souza R.P., Gimenes F., Consolaro M.E., A review of methods for detect human Papillomavirus infection. Virol J 2012 Nov 6;9(1):253-262.
43. Ozkur E., Falay T., Turgut Erdemir A.V., Gurel M.S., Leblebici C., Vestibular papillomatosis: An important differential diagnosis of vulvar papillomas. Dermatol Online J 2016 Jan 1;22(3):19-22.
44. Dayal S, Sahu P. Zoon balanitis: A comprehensive review. Indian J Sex Transm Dis 2016 Jul;37(2):129-138.
45. Long C.A., Lewis J.M., Orucevic A., Primary Rectal Adenocarcinoma Presenting as a Giant Perianal Mass Mimicking Giant Condyloma of Buschke-Löwenstein. The American Surgeon 2013,79-86.
46. Anexa 1 a Ordinului Ministerului Sănătății nr. 1342/2013 pentru aprobarea metodologiei de supraveghere a infecțiilor cu transmitere sexuală, Ghid de diagnostic și tratament al infecțiilor cu transmitere sexuală, 2013. Available from: http://www.cnscbt.ro/index.php/metodologii/infectii-cu-transmitere-sexuala-its/148-ordin-its-1342-pentru-tratamentul-si-declararea-cazurilor-de-its/file. Accessed 27th of June 2017.
47. Yanofsky V.R., Linkner R.V., Pompei D., Goldenberg G., Current update on the treatment of genital warts. Exp Rev Dermatol 2013 Jun 1;8(3):321-332.
48. Jablonska S., Traditional therapies for the treatment of condylomata acuminata (genital warts). Australasian J Dermatol 1998 Nov;39:2-4.
49. Cox J.T., Petry K.U., Rylander E., Roy M., Using imiquimod for genital warts in female patients. J Women's Health 2004 Apr 1;13(3):265-271.
50. Beutner K.R., Spruance S.L., Hougham A.J., Fox T.L., Owens M.L., Douglas J.M., Treatment of genital warts with an immune-response modifier (imiquimod). J Am Acad Dermatol 1998 Feb 28;38(2):230-139.
51. Yanofsky V.R., Patel R.V., Goldenberg G., Genital warts: a comprehensive review. J Clin Aesthetic Dermatol 2012 Jun;5(6):25-36.
52. A. Masters K.P., Sinecatechins (Veregen) for External Genital and Perianal Warts. Am Fam Physician 2009 Dec 15;80(12):1447-1454.
53. Pezeshkpoor F., Banihashemi M., Yazdanpanah M.J., Yousefzadeh H., Sharghi M., Hoseinzadeh H., Comparative study of topical 80% trichloroacetic acid with 35% trichloroacetic acid in the treatment of the common wart. Journal of Drugs in Dermatology (JDD) 2012 Nov;11(11):66-69.

54. A. Beutner K.R., Wiley D.J., Douglas J.M., Tyring S.K., Fife K., Trofatter K., Stone K.M., Genital warts and their treatment. Clin Infect Dis 1999 Jan 1;28(Suppl. 1):37-56.
55. Azizjalali M., Ghaffarpour G.H., Mousavifard B., CO_2 Laser therapy versus cryotherapy in treatment of genital warts; a Randomized Controlled Trial (RCT). Iranian J Microbiol 2012 Dec;4(4):187-190.
56. Wiley D.J., Douglas J., Beutner K., Cox T., Fife K., Moscicki A.B., Fukumoto L., External genital warts: diagnosis, treatment, and prevention. Clin Infect Dis 2002 Oct 15;35(Suppl. 2):210-224.
57. Komericki P., Akkilic M., Kopera D., Pulsed dye laser treatment of genital warts. Lasers Surg Med 2006 Apr 1;38(4):273-276.
58. Stefanaki C., Hadjivassiliou M., Katzouranis I., Bethimoutis G., Nicolaidou E., Anyfantakis V., Lagogianni E., Caroni C., Panagiotopoulos A., Antoniou C., Katsambas A., Prognostic factors for the response to treatment in males with genital warts. J Eur Acad Dermatol Venereol 2009 Oct 1;23(10):1156-1160.
59. Georgala S., Katoulis A.C., Befon A., Georgala C., Rigopoulos D., Oral inosiplex in the treatment of cervical condylomata acuminata: a randomised placebo-controlled trial. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology 2006 Sep 1;113(9):1088-1091.
60. Yang J., Pu Y.G., Zeng Z.M., Yu Z.J., Huang N., Deng Q.W., Interferon for the treatment of genital warts: a systematic review. BMC Infect Dis 2009 Sep 21;9(1):147-156.
61. World Health Organization, Human papillomavirusvaccines WHO position paper. May 2017. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255354/1/WER9219-241-268.pdf?ua=1. Accessed 27th of June 2017.
62. Centers for Control and Disease Prevention, Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, Weblog. Available from: http://www.cdc.gov/std/hpv. Accessed 29th of June 2017.
63. American Social Health Association, Understanding Anogenital HPV: Infections, Diseases and Vaccines in Male and Female Patients, 2012. Available from: http://www.ashasexualhealth.org/pdfs/HPV_CME.pdf. Accessed 1st of July 2017.
64. Frías I.A., Avelino K.Y., Silva R.R., Andrade C.A., Oliveira M.D., Trends in biosensors for HPV: identification and diagnosis. J of Sensor 2015 Sep 20: doi: 10.1155/2015/913640.
65. Thomas M., Lawrence B.. PDZRN3/LNX3 is a novel target of human papillomavirus type 16 (HPV-16) and HPV-18 E6. J Virol 2015;89:2,1439-1444.

GONOREEA

Vasile Benea, Simona Roxana Georgescu, Mircea Ștefan Tampa

Definiție. Infecția gonococică sau gonoreea este o infecție transmisibilă sexual produsă de *Neisseria gonorrhoeae,* care afectează în principal mucoasa tractului urogenital.

Istoric. Gonoreea este una dintre cele mai vechi boli cunoscute, referiri la transmiterea sexuală a acesteia fiind întâlnite în Vechiul Testament sau vechi scrieri chinezești, din Egipt sau Grecia. Termenul de gonoree (gr. *gonor* – sămânță; *rhoia* – scurgere) a fost introdus de Galen (130 AD) pentru a descrie o excreție involuntară de spermă; un sinonim, blenoragie (gr. *blenos* – mucus; *rhegnyai* – a curge), a fost propus de Swediaur (1784).

În secolul al XIII-lea, Maimonides consideră că secrețiile din uretrita gonococică nu conțin spermă și că gonoreea este de fapt o infecție transmisibilă sexual. Gonoreea a fost delimitată de sifilis abia în secolul al XVIII-lea. În 1885, Bumm a demonstrat prin inoculare la voluntari că gonoreea este produsă de Neisseria gonorrhoeae.

Neisseria gonorrhoeae, agentul etiologic, a fost identificat de către Albert Neisser în 1879 și cultivat de Leistikow și Löffler în 1882. Deși au fost încercate mai multe metode terapeutice, primii pași către un tratament eficient au fost făcuți în 1937 și 1943, odată cu introducerea în practică a sulfonamidelor și, respectiv, a penicilinei.

Etiologie. Agentul etiologic al gonoreei, Neisseria gonorrhoeae, este un diplococ Gram negativ intracelular aerob. Conține, în medie, trei copii ale genomului pe coc; poliploidia îi permite un înalt grad de variație antigenică și supraviețuirea în organismul gazdă. N. gonorrhoeae este un microorganism sensibil, supraviețuind cu greu în afara organismului; este distrus prin desicație.

Poate infecta numai omul, transmițându-se exclusiv prin contactul direct al mucoaselor; nu se cunoaște un rezervor animal sau de mediu. Are un tropism marcat pentru suprafețele mucoase, afectând cu predilecție mucoasa tractului urogenital (uretra, glandele genitale, epididimul, colul și trompele uterine); mai rar, poate infecta și mucoasele anorectală, orofaringiană sau conjunctivală. Gonococul poate determina infecții genitourinare locale, ale tractului reproductiv superior, precum și infecția gonococică diseminată.

Epidemiologie. Gonoreea este una dintre cele mai frecvente infecții transmisibile sexual, fiind a doua infecție transmisibilă sexual de etiologie bacteriană. Se apreciază că pe glob, în 2008, au fost diagnosticate aproximativ 102 milioane de cazuri de gonoree necomplicată, majoritatea în regiuni cu resurse de diagnostic și opțiuni terapeutice limitate, cu o creștere de 21% față de 2005 [1]; în 2012, numărul lor era de 78,3 milioane de cazuri. [2]. Incidența maximă a bolii este întâlnită în Africa și regiunea Pacificului de Vest (inclusiv China și Australia). [3]. În Statele Unite, în 2015, au fost înregistrate 395 216 cazuri (incidență de 124 la 100 000 de locuitori, în creștere) [4]; se apreciază că jumătate din numărul de cazuri nu este raportată. [5]. În anul 2014, în Uniunea Europeană au fost raportate 66 413 cazuri (corespunzând unei incidențe de 20 la 100 000 de locuitori). [6]. În România, în 2016, au fost raportate 115 cazuri (incidență de 0,58 la 100 000 de locuitori) [7]; această incidență redusă se explică și printr-o subraportare a cazurilor de gonoree.

Principalii *factori de risc* sunt vârsta tânără (incidență maximă în grupa 15-24 de ani la bărbați și 16-19 ani la femei), un status economic

și/sau educațional redus, sexul comercial, o altă infecție transmisibilă sexual concomitentă sau în antecedente, parteneri sexuali multipli sau un partener sexual nou, nefolosirea prezervativului, factori psihosomatici (cum ar fi lipsa de răspuns față de simptome), consumul de droguri, turismul sexual, celibatul etc. Un alt grup populațional cu risc crescut, în special în țările dezvoltate economic, îl reprezintă bărbații homosexuali (MSM, *men who have sex with men*).

Persistența gonoreei în colectivitate se explică prin existența unei minorități de indivizi cu un număr mare de parteneri sexuali noi (*„core group members"* sau *„high-frequency transmitters"*), ca și de purtătorii asimptomatici. Purtătorii asimptomatici, reprezentați de obicei de femei care pot transmite infecția timp de săptămâni sau luni, sunt identificați de regulă prin apariția infecției simptomatice la partenerii sexuali; de asemenea, pot evolua asimptomatic infecțiile faringiene, rectale și, rareori, cele uretrale de la bărbat. [8]

Bărbații sunt afectați de două-trei ori mai frecvent decât femeile.

Gonoreea poate fi produsă de un număr mare de tulpini; *identificarea* acestora poate fi utilă în scopuri epidemiologice pentru a urmări lanțul epidemiologic, răspândirea și tipul de rezistență la antibiotice, precum și pentru studierea focarelor epidemiologice. Pentru diferențierea tulpinilor se pot utiliza metode microbiologice (fenotipice) sau moleculare (de secvențiere genetică). Metodele microbiologice includ serotiparea (utilizează anticorpi monoclonali pentru identificarea variațiilor porinei, proteină majoră a membranei externe – proteina I sau PorB), auxotiparea (diferențierea tulpinilor pe baza nutrienților de creștere) și metoda antimicrobiană (pe baza profilului de rezistență plasmidică sau cromozomială). Metodele moleculare au o acuratețe mai bună, diferențierea tulpinilor bazându-se pe tiparul de migrare în electroforeză (însă dificil de standardizat pentru compararea rezultatelor între laboratoare), pe secvențierea genelor proteinelor membranei externe (ale genei PorB, eventual în asociere cu gena proteinei de legare a fierului – tbpb) sau pe secvențierea unui panel de gene (MLST, multi-locus sequence typing).

Infecția gonococică interferează și cu celelalte infecții transmisibile sexual. Astfel, gonoreea crește riscul de achiziție a infecției HIV, precum și nivelul HIV în spermă; pe de altă parte, prezența infecției HIV crește riscul de infecție cu N. gonorrhoeae.

Patogenie. Gonoreea *se transmite* aproape exclusiv prin contact sexual sau perinatal.

Transmiterea este mai eficientă de la bărbați la femei. Se estimează că riscul de transmitere după un act sexual vaginal cu un partener sexual infectat este de 30-80%, fiind de 70-80% în cazul transmiterii de la

bărbați la femei și de 20-30% de la femei la bărbați; riscul de transmitere crește odată cu numărul de contacte infectante. Riscul de transmitere după contactul sexual genitoanal este mai redus; calea de transmitere genitoorală este cea mai puțin eficientă. 30-50% dintre nou-născuții din mame infectate fac conjunctivită gonococică. Prematurii și cei născuți din mame cu ruptură precoce de membrane și gonoree au risc crescut de sepsis.

Odată ajunși pe o suprafață mucoasă, gonococii se atașează de celulele epiteliale columnare și pătrund în interiorul celulelor mucoase printr-un proces de endocitoză. Amploarea manifestărilor clinice depinde de intensitatea răspunsului imun al gazdei.

Atașarea inițială a gonococilor la suprafața celulelor epiteliale este mediată de pilii de tip IV, care sunt lungi, cu aspect păros și radiază de pe suprafața bacteriei. Prin retracția lor, permit contactul intim dintre gonococ și celulele epiteliale; în plus, pilii sunt implicați în agregarea bacteriană, transformarea ADN, motilitate și protecție față de fagocitarea de către neutrofile. Componenta proteică principală a pililor este reprezentată de *pilE*. Pilii gonococului suferă variații antigenice frecvente, acest fapt explicând dificultatea obținerii unui vaccin antigonococic. Alte structuri ale membranei externe implicate în adeziunea gonococilor sunt reprezentate de proteinele pilC, Opa (opacity-associated proteins sau proteina II), PorB, lipooligozaharide gonococice (LOS – intermediază legarea de celulele epiteliale uretrale și de celulele spermatice, contribuind la transmiterea infecției), proteina ribozomală gonococică L12, Ng-OmpA (N. gonorrhoeae outer membrane protein A) etc.

Invadarea celulelor gazdă de către gonococi se produce prin mecanisme diferite. Astfel, în atașarea și invadarea celulelor epiteliale uretrale de către gonococi sunt implicați pilii și LOS care se leagă de integrine B1, pe când în cazul celulelor epiteliale cervicale gonococii se leagă de receptorul tip 3 al complementului (CR3) de pe suprafața acestora prin intermediul pililor, LOS și PorB. De asemenea, invadarea celulelor gazdă este intermediată și de Opa și PorB. Gonococii *pătrund* și *se multiplică* în interiorul celulelor epiteliale și al neutrofilelor. Pătrunderea intracelulară îi protejează de mediul extracelular ostil și de intervenția mecanismelor imunologice.

Tulpinile care produc *infecția gonococică diseminată* sunt sero-rezistente (nu pot fi distruse de serul uman normal prin activarea sistemului complementului). PorB1A și unele variante ale PorB1B se leagă de proteinele C4bp și factorul H (care inhibă calea complementului), conferind sero-rezistență tulpinilor cu aceste tipuri de porine. Sero-rezistența este indusă și de sialilarea LOS, care crește legarea factorului H.

N. gonorrhoeae și-a dezvoltat mecanisme complexe pentru *evitarea răspunsului imun* al gazdei. Astfel, variațiile antigenice frecvente ale Pil,

Opa sau LOS împiedică mecanismele de neutralizare de către anticorpi. Mascarea antigenelor gonococice (de exemplu, prin sialilarea LOS) previne atașarea anticorpilor antibacterieni. Mimetismul molecular – similitudini ale LOS cu glicolipidele organismului gazdă – poate contribui de asemenea la eludarea răspunsului imun. Anticorpii îndreptați împotriva Rmp (reduction modifiable protein sau proteina III), o proteină foarte imunogenă situată la nivelul membranei externe în asociere cu PorB (complexul PorB-Rmp), sunt anticorpi blocanți, împiedicând fixarea anticorpilor anti-PorB și anti-LOS și, astfel, activarea sistemului complementului. Gonococii pot produce și elibera proteaze IgA1 care clivează IgA serice și secretorii. De asemenea, N. gonorrhoeae poate reduce intensitatea răspunsului imun înnăscut și adaptativ: supraviețuiește în neutrofile și macrofage, prevenind formarea fagolizozomilor; stimulează răspunsul imunosupresor; inhibă funcția de prezentare a antigenului de către celulele prezentatoare de antigen și activarea limfocitelor CD4 etc. Una dintre caracteristicile infecției gonococice este că nu induce imunitate protectoare.

Manifestări clinice. Manifestările clinice ale gonoreei sunt influențate de sediul inițial al infecției, tulpina infectantă de N. gonorrhoeae, factori ce țin de organismul gazdă (de exemplu, răspunsul imun), prezența unor coinfecții etc.

– La ***bărbați,*** perioada de incubație este în medie de 3-5 zile (cu variații între 1 și 14 zile). [8]. În majoritatea cazurilor (85-90%), *uretrita acută gonococică* evoluează simptomatic; pe de altă parte, studii populaționale au evidențiat că în 60% din cazuri gonoreea la bărbați poate evolua asimptomatic sau cu simptomatologie minimă. [9]. În cazurile simptomatice apar brusc usturimi la micțiune (care pot preceda apariția secreției uretrale cu până la 24 de ore), polakiurie, erecții dureroase, inflamația meatului și o secreție uretrală purulentă abundentă, de culoare galben-verzuie, care este mai accentuată în cursul dimineții. Rareori, secreția poate fi mucopurulentă (10-15% din cazurile simptomatice), seroasă (5%) sau se poate limita la picătura matinală („bonjour drop"). Manifestările clinice se pot remite fără tratament în câteva săptămâni sau luni (înainte de introducerea antibioterapiei dispăreau, la 95% dintre bolnavi, în 6 luni), dar pacienții continuă să rămână infecțioși timp de mai multe luni. Reinfecția este posibilă, deoarece gonoreea nu conferă imunitate de protecție. În restul de 10-15% din cazuri, uretrita gonococică evoluează *asimptomatic,* infecția putându-se exterioriza clinic prin apariția de manifestări la partenerele sexuale (de obicei ca boală inflamatorie pelvină) sau prin complicații (epididimită, infecție gonococică diseminată, conjunctivită gonococică etc.).

O secheală frecventă, care apărea în special după tratamentul gonoreei cu peniciline sau cefalosporine, era reprezentată de ***uretrita***

postgonococică; de fapt, aceasta era determinată de alți agenți patogeni (de ex., *Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma genitalium* etc.) cu care bolnavul a fost contaminat în același timp, dar care au o perioadă de incubație mai lungă și nu sunt sensibili la betalactamine. În mod caracteristic, după 7-14 zile de la tratamentul cu betalactamine, reapărea (sau persista) o secreție uretrală seroasă sau mucopurulentă. După introducerea în practică a tratamentului dual (pentru gonococ și C. trachomatis), incidența uretritei postgonococice a scăzut semnificativ. Alte sechele ale uretritei gonococice, ***stricturile uretrale,*** foarte frecvente în trecut (în special în cazurile recidivante), astăzi sunt rareori întâlnite; este posibil ca acestea să fi fost mai degrabă consecința tratamentului cu instilații uretrale decât a bolii.

Complicațiile locoregionale ale gonoreei la bărbați sunt reprezentate de limfangită, edem penian, infecția glandelor Littré (periuretrale), Tyson (prepuțiale) sau Cowper (bulbouretrale – tumefacție dureroasă la nivelul bazei posterioare a scrotului), uretrită posterioară (se poate asocia hematurie), abcese periuretrale, funiculită, epididimită (*N. gonorrhoeae* și *C. trachomatis* sunt cei mai frecvenți agenți etiologici la bărbații activi sexual cu vârsta sub 35 de ani), orhită, prostatită acută sau cronică, veziculită seminală.

– La ***femei,*** perioada de incubație este de obicei de 10 zile (cu variații între 7 și 21 de zile). Sunt afectate în special colul uterin (endocolul), anexele și, mai rar, glandele Bartholin, glandele Skene (periuretrale) sau uretra.

Cervicita gonococică este cea mai frecventă manifestare a gonoreei necomplicate. Spre deosebire de bărbați, în majoritatea cazurilor (aproximativ 50-70%) infecția evoluează asimptomatic. În aproximativ o treime din cazuri simptomatologia este discretă și nespecifică, cu prurit genital, leucoree, usturimi la micțiune sau metroragii intermenstrual (prin afectarea endometrului) și după contactul sexual; la examenul cu valve se observă o scurgere purulentă prin ostiumul cervical, care este eritematos, edemațiat, adeseori cu mucoasa friabilă. Uneori afecțiunea devine simptomatică prin complicații (boala inflamatorie pelvină) sau manifestări clinice la partenerii sexuali.

Bartholinita apare la aproximativ 6% dintre femeile cu gonoree genitală; în alte 33% din cazuri poate evolua asimptomatic. Se manifestă printr-un edem dureros al labiei mari și glandei Bartholin afectate, însoțit de secreții purulente.

Prin extensia infecției endocervicale spre ***uretră,*** pot apărea usturimi la micțiune și polakiurie; rareori, mai ales la adolescentele active sexual, acestea pot reprezenta singura manifestare a bolii, putând fi interpretate drept simptome de cistită bacteriană. Infecția uretrală apare la până la 90% dintre femeile cu cervicită gonococică [10], fiind foarte rar

întâlnită în afara afectării cervicale. La femeile cu histerectomie uretrita reprezintă principala manifestare a gonoreei. [11]. În majoritatea cazurilor uretrita gonococică la femeie evoluează asimptomatic.

De la endocol infecția se poate propaga ascendent spre uter, trompele uterine și structurile adiacente; lăsată netratată, infecția se complică cu boala inflamatorie pelvină. Apariția durerilor abdominale și a dispareuniei trebuie să atragă atenția asupra posibilității afectării tractului genital superior. Factorii care favorizează afectarea tractului genital superior sunt menstruația, dispozitivele anticoncepționale intrauterine nou introduse, dușurile vaginale, adolescența, un alt episod de boală inflamatorie pelvină în antecedente etc.

Foarte rar, mai ales la fetițele prepubere, la femeile tinere la debutul vieții sexuale sau în post-menopauză, la care epiteliul vaginal este atrofic, ***vaginita gonococică*** poate evolua acut, cu leucoree abundentă, galben-verzuie, eritem și edem ale vaginului și vulvei, usturimi la micțiune, polakiurie (din cauza uretritei asociate) sau dermită de iritație la rădăcina coapselor.

Gonoreea anorectală apare de obicei prin contact sexual genitoanal; uneori, la femeile cu cervicită gonococică, poate apărea prin extensie directă (în 5% din cazuri este unica manifestare). La bărbații homosexuali (sex anal receptiv), la care este mai frecvent întâlnită, poate fi singura localizare a infecției în 40% din cazuri [12]; se manifestă prin prurit anal, dureri rectale, secreții rectale purulente sau mucopurulente, rectoragii, tenesme etc. La femei, în majoritatea cazurilor evoluează asimptomatic. Tulpinile de gonococ de la acest nivel pot dezvolta rezistență la agenții antimicrobieni hidrofobi (acizi biliari, acizi grași) din fecale, care conferă rezistență încrucișată și la antibiotice (tulpini *MDRNG*). Manifestări clinice asemănătoare pot fi determinate de infecția cu *C. trachomatis, Herpes simplex* sau alți agenți patogeni.

Faringita gonococică este întâlnită mai ales la bărbații homosexuali (aproximativ 10-25%), dar și la femeile (10-20%) și bărbații heterosexuali (3-7%); în 5% din cazuri poate fi unica manifestare clinică a gonoreei. Se transmite prin sex orogenital. În 90% din cazuri infecția este asimptomatică; de aici rezultă necesitatea efectuării de culturi pentru gonococ la pacienții cu infecții transmisibile sexual. Rareori provoacă jenă faringiană sau disfagie; faringele și amigdalele pot fi eritematoase și edematoase, uneori acoperite de secreții purulente și se poate asocia adenopatia laterocervicală. În majoritatea cazurilor faringita gonococică se poate remite spontan în aproximativ 12 săptămâni. Faringele reprezintă localizarea în care transmiterea pe orizontală a genelor de rezistență la antibiotice apare frecvent. [13]

Conjunctivita gonococică apare în special la nou-născuți *(ophtalmia neonatorum)* și mai rar la adulți, la care se produce prin autoinoculare de

la o sursă anogenitală. De obicei, evoluția este severă, cu eritem conjunctival, edem palpebral și secreții purulente abundente; în absența tratamentului apar rapid ulcerații și perforații corneene. Se poate complica cu cecitate.

Ophtalmia neonatorum apare la 2-5 zile de la naștere. Atunci când contaminarea se produce (ruptură precoce a membranelor) in utero, simptomatologia apare la câteva ore de la naștere. Deoarece poate fi determinată și de *Moraxella catarrhalis* sau alte specii de *Neisseria*, iar aspectul pe frotiul din secreția conjunctivală este asemănător, pentru precizarea diagnosticului sunt necesare investigații suplimentare.

Boala inflamatorie pelvină, întâlnită la 10-20% dintre femeile cu gonoree, cuprinde o asociere de manifestări clinice de endometrită, anexită, abcese tuboovariene, pelviperitonită și de alte complicații locale. În afara *N. gonorrhoeae,* în etiologia bolii inflamatorii pelvine pot fi implicate *C. trachomatis, Mycoplasma hominis, M. genitalium, Ureaplasma urealyticum,* unele bacterii din microflora vaginală (*anaerobi, Gardnerella vaginalis, Haemophilus influenzae, enterobacterii, Streptococcus agalactiae*) și *virusul cytomegalic* (CMV); N. gonorrhoeae este agentul etiologic al bolii inflamatorii pelvine în aproximativ 40% din cazuri. Este mai frecventă la adolescente și la femeile cu dispozitive intrauterine, la cele care utilizează frecvent dușurile intravaginale sau au vaginoză bacteriană; alți factori de risc includ nașterea sau avortul recent. În cele mai multe cazuri se manifestă clinic prin dureri la nivelul etajului abdominal inferior, bilateral (care apar mai ales la câteva zile de la începutul menstruației), dispareunie și sângerări vaginale anormale; rareori se pot însoți de frisoane, febră, greață și vărsături. În cazurile de boală inflamatorie pelvină determinate de N. gonorrhoeae, simptomatologia tinde să evolueze mai acut și să se asocieze cu febră. La examenul clinic regiunea hipogastrică este sensibilă la palpare, iar examenul bimanual determină dureri la palparea uterului și anexelor, ca și la mobilizarea colului uterin. Boala inflamatorie pelvină, simptomatică sau asimptomatică, se complică cu cicatrice ale trompelor uterine și, consecutiv, cu riscul de sarcină ectopică, sterilitate secundară și durere pelvină cronică. Riscul de sterilitate crește odată cu numărul episoadelor de boală inflamatorie pelvină; dacă după primul episod este de 11%, după al doilea episod crește la 23%, pentru a ajunge la 75% după trei episoade sau mai multe.

Perihepatita (sindromul Fitz-Hugh-Curtis) [14], întâlnită aproape exclusiv la femei, constă în inflamația capsulei Glisson și se asociază de obicei cu boala inflamatorie pelvină (mai ales în cazurile determinate de *C. trachomatis*); *N. gonorrhoeae* poate fi implicată în aproximativ 10% din cazuri. Se manifestă prin dureri în hipocondrul drept, însoțite de greață, vărsături și febră. De obicei, testele funcționale hepatice sunt în limite normale sau discret alterate.

Infecția gonococică diseminată (septicemia gonococică) apare la 0,5-3% dintre bolnavii infectați și netratați; este întâlnită mai frecvent la femei (60-97%) decât la bărbați. Cele mai multe cazuri apar la pacienții cu infecții asimptomatice. Este posibil ca infecția gonococică diseminată să fie produsă de tulpini distincte; de cele mai multe ori, aceste tulpini nu provoacă uretrită [15] și sunt sensibile la peniciline. De asemenea, pot fi implicați și factori ai organismului gazdă, cum ar fi tulburări ale căii finale a complementului. Alți factori de risc pentru infecția gonococică diseminată sunt sarcina, menstruația, MSM, consumatorii de droguri i.v., infecția HIV și lupusul eritematos sistemic. 70% dintre cazurile care apar la femei se produc la aproximativ 7 zile după menstruație, naștere sau avort septic. Cea mai frecventă manifestare clinică a infecției gonococice diseminate este reprezentată de triada *poliartrită migratorie-tenosinovită-dermatită*. Leziunile cutanate, în număr redus (sub 30), care inițial au aspect macular, devenind purpurice, pustuloase sau chiar necrotice și înconjurate de o zonă de eritem, sunt diseminate la nivelul extremității membrelor (mai ales pe fețele laterale ale degetelor) sau în apropierea articulațiilor afectate și apar la 50-75% dintre pacienți. La nou-născuți, pustulele pot apărea și la nivelul scalpului, pe zonele de aplicare a electrozilor utilizați pentru monitorizarea acestora. Manifestările cutanate se însoțesc de febră, poliartralgii și/sau poliartrite migratorii, asimetrice și de tenosinovită (mai ales la nivelul articulațiilor mâinilor și picioarelor). Rareori (aproximativ 3% din cazuri), pot apărea perihepatită *(sindrom Fitz-Hugh-Curtis)*, endocardită, pericardită, meningită, iridociclită, osteomielită sau sindrom Waterhouse-Friderichsen. Stadiul septicemic durează 3-5 zile. De obicei, în această perioadă simptomatologia genitală este absentă sau minimă; totuși culturile pot fi pozitive. N. gonorrhoeae poate fi cultivată din sânge sau lichidul articular în 50% din cazuri. Fără tratament, manifestările cutanate se remit, dar poate apărea *artrita septică monoarticulară*; aceasta poate să nu fie precedată de septicemie. Afectează de obicei articulațiile mari (genunchi, radiocarpiene, glezne, coate, șold) supuse presiunii, care se tumefiază, devin dureroase, cu tegumentele supraiacente roșii și calde; lichidul sinovial este purulent și conține gonococi.

Gonoreea la ***gravide*** se asociază cu un risc crescut de două până la cinci ori de avort spontan, corioamnionită, ruptură precoce a membranelor, naștere prematură și de mortalitate perinatală; în schimb, după trimestrul al doilea de sarcină, riscul de boală inflamatorie pelvină este mai redus. Frecvența faringitei gonococice la gravide este ușor crescută, posibil datorită modificării comportamentului sexual. Mamele infectate pot transmite N. gonorrhoeae la făt in utero, intra- sau post-partum.

– ***Nou-născuții*** pot avea o greutate scăzută la naștere, conjunctivită gonococică (care apare la 2-5 zile de la naștere), faringită și, mai rar, artrită, septicemie sau rectită gonococică. [16]. La nou-născuți gonoreea

se transmite peri-partum de la mamele netratate; riscul de transmitere este de 30-50%.

– Localizarea genitală sau faringiană la *copii* reprezintă de obicei un semn de abuz sexual.

Diagnosticul de laborator. N. gonorrhoeae produce de regulă un exsudat purulent de culoare galben-verzuie. Dar, deoarece aspecte clinice similare pot apărea și în uretritele negonococice, iar în multe cazuri gonoreea poate evolua asimptomatic, sunt necesare investigații de laborator.

Cea mai simplă dintre acestea este ***examenul microscopic direct*** (frotiu colorat Gram, albastru de metilen sau cu violet de gențiană), care evidențiază diplococi Gram negativi intracelulari în neutrofile (de culoare albastră în colorația cu albastru de metilen și roșie-violacee în colorația Gram). La bărbații cu uretrită simptomatică sensibilitatea față de cultura bacteriologică este de peste 95%, iar specificitatea de 97%. La femei (prelevatul trebuie recoltat de la nivelul cervixului), sensibilitatea față de cultură este de numai 40-60%, iar specificitatea de 80-95%; de aceea, examenul direct nu este indicat pentru diagnosticul de rutină al cervicitei gonococice. De asemenea, datorită sensibilității reduse și/sau posibilității de reacții fals pozitive (există numeroase specii de Neisseria saprofite care colonizează vaginul, orofaringele sau colonul), examenul direct nu este indicat nici în localizările faringiană și rectală, în cazurile asimptomatice sau pentru controlul postterapeutic.

Culturile, cu o specificitate foarte mare, reprezintă metoda de referință și testul definitiv pentru precizarea diagnosticului. Se pot efectua pe medii neselective (de exemplu, geloză-ciocolată) sau selective (de exemplu, Thayer-Martin modificat). Mediile neselective pot fi utilizate în cazurile în care concentrația gonococilor în exsudat este mare, cum ar fi uretrita simptomatică la bărbați. De asemenea, deoarece gonococul este foarte sensibil la desicație, probele trebuie însămânțate pe medii speciale de transport și trimise rapid la laborator în condiții speciale. Avantajul principal al culturilor este reprezentat de faptul că permit efectuarea antibiogramei și determinarea producției de betalactamaze. Sensibilitatea culturilor este sub 100% (95% pentru uretrita simptomatică la bărbați și 80-90% pentru cervicita gonococică), parțial și din cauza inhibării gonococilor de către unele antibiotice din mediul de cultură. Pentru hemoculturile de la pacienții cu infecție gonococică diseminată, sensibilitatea este sub 30% și scade în continuare odată cu durata de evoluție a bolii; de aceea, confirmarea etiologiei bolii în aceste cazuri se face prin evidențierea *N. gonorrhoeae* de la nivelul mucoaselor sau la parteneri. Deoarece unele materiale (lemnul, bumbacul) pot fi toxice pentru gonococ, este bine ca ansele de recoltare să aibă mânerul din plastic sau metal iar vârful din Dacron®, alginat de calciu sau celofibră; atunci când proba recoltată este

folosită și pentru testarea pentru *Chlamydia trachomatis*, nu trebuie utilizate anse cu alginat de calciu. Pentru recoltarea probei de la nivelul uretrei, vârful ansei se introduce 2-3 cm de la nivelul meatului, după care se rotește la 360° de 2-3 ori; în cazul ostiumului cervical se introduce 1-2 cm, iar al rectului 3-4 cm în canalul anal. Exsudatul, recoltat de la nivelul uretrei, endocolului, faringelui, rectului și al altor zone infectate (sânge, lichid articular etc.) este inoculat pe mediul de cultură și incubat la 35-37°C într-o atmosferă conținând 3-10% CO_2 timp de 48 de ore; primele colonii de gonococ cresc după 24 de ore, dar cele mai multe la 48 de ore. Dezavantajele culturilor sunt reprezentate de tehnica laborioasă și de faptul că pentru obținerea rezultatelor este nevoie de un interval mare de timp. Culturile sunt necesare în toate cazurile în care există suspiciunea de eșec terapeutic.

Alte investigații, mai ușor de efectuat și mai rapide (uneori în câteva ore), sunt reprezentate de ***evidențierea unor antigene*** cu ajutorul anticorpilor monoclonali (prin teste de imunofluorescență directă sau imunoenzimatice, cu sensibilitate de 90% – mai puțin utilizate) sau prin ***amplificarea unor secvențe de acizi nucleici*** (NAAT's – nucleic acid amplification).

Tehnica NAAT's constă în amplificarea unor secvențe de ADN sau ARN ale *N. gonorrhoeae* prin diverse metode, cum ar fi PCR (polimerase chain reaction), TMA (transcription-mediated amplification), SDA (strand displacement amplification) etc. Sensibilitatea NAAT's este mare, putând detecta teoretic un microorganism pe probă, în timp ce pragul de detecție al altor metode este de peste 1 000 de microorganisme pe probă. Reprezintă metoda optimă pentru diagnosticul microbiologic al gonoreei (dar și al infecției genitale cu *C. trachomatis*, un copatogen frecvent) genitale și extragenitale, simptomatice sau asimptomatice, atât la bărbați, cât și la femei. Poate fi efectuată din probe de la nivel urogenital (endocervical; vaginal; urină – pentru bărbați și femei; uretră – pentru bărbați etc.) sau extragenital. Probele preferate sunt reprezentate de prima urină la bărbați (20-30 ml din jetul inițial, fără curățarea în prealabil a zonei genitale) și tamponul vaginal pentru femei. Pentru localizările faringiană și rectală, rezultatele pot fi fals pozitive (reacții încrucișate cu speciile saprofite de Neisseria).

Testul ***esterazei leucocitare,*** efectuat din urină, este o metodă rapidă și are o sensibilitate și o specificitate de aproximativ 70%.

Un alt test rapid este ***metoda imunocromatografică,*** prin care un anumit antigen gonococic interacționează cu o particulă colorimetrică. Sensibilitatea este cuprinsă între 60 și 94%, iar specificitatea este de 89-97%.

Deși au fost dezvoltate o serie de ***tehnici serologice*** pentru detectarea anticorpilor anti-*N. gonorrhoeae*, nici una nu s-a dovedit utilă pentru diagnosticul gonoreei.

Bolnavii trebuie *investigați și pentru sifilis, C. trachomatis, infecția HIV* și *hepatita B*, atât în momentul stabilirii diagnosticului, cât și după 3 luni. Coinfecția cu Chlamydia trachomatis este întâlnită în 25-46% din cazuri). [17]

Diagnostic diferențial. Manifestările clinice ale infecției cu N. gonorrhoeae nu sunt specifice, sindroame asemănătoare putând fi produse în special de C. trachomatis, Mycoplasma spp., Ureaplasma urealyticum, Trichomonas vaginalis, dar și de virusul herpes simplex sau de sifilis. De asemenea, aceste manifestări pot fi produse și de alți agenți patogeni care nu se transmit sexual sau chiar de procese neinfecțioase (de exemplu, corpi străini).

La femei, gonoreea trebuie diferențiată de vaginoza bacteriană, candidoza vaginală, cervicita herpetică, polipi endocervicali, corpi străini, traumatisme fizice, iritația chimică, reacții alergice, fistule rectovaginale, carcinoame genitale, leucoreea de sarcină etc.

Tratament. Controlul gonoreei depinde în mare măsură de utilizarea tratamentului antibiotic eficient administrat în doză unică în momentul diagnosticului, pentru a asigura o aderență și o complianță maxime ale pacientului. Agentul terapeutic ideal pentru tratamentul gonoreei ar trebui: să fie eficient în toate localizările; să fie bine tolerat, cu cât mai puține efecte adverse; să poată fi administrat în doză unică și, preferabil, pe cale orală; să fie ușor de administrat; să fie accesibil și ieftin; să fie activ și asupra altor agenți ai infecțiilor transmisibile sexual (Treponema pallidum, C. trachomatis, Mycoplasma spp.); să nu aibă rezistență încrucișată cu alte antibiotice și să nu inducă rapid rezistență etc.

Din rațiuni epidemiologice (un caz de eșec terapeutic contribuie la răspândirea infecției și a tulpinilor rezistente), un antibiotic este indicat în tratamentul gonoreei numai atunci când eficacitatea lui depășește 95%; dacă eficacitatea scade între 85 și 95%, antibioticul respectiv trebuie utilizat cu mare prudență. Asocierea frecventă (5-50%) a unei infecții latente cu *C. trachomatis*, cu complicațiile și dificultățile ei de diagnostic, a determinat asocierea unui tratament sistematic pentru C. trachomatis. În afara faptului că tratamentul dual scade riscul uretritei postgonococice și al bolii inflamatorii pelvine, se pare că reduce și riscul de selecție a tulpinilor de gonococ rezistente la antibiotice.

N. gonorrhoeae se caracterizează printr-o capacitate deosebită de a dezvolta rezistență față de chimioterapicele utilizate pentru tratament. Astfel, sulfonamidele, introduse cu succes în 1937 în tratamentul gonoreei, erau practic ineficiente în 1944; în 1976 a fost izolată prima tulpină de N. gonorrhoeae producătoare de penicilinază, pentru ca, după 1989, peni-

cilinele să nu mai fie recomandate pentru tratamentul gonoreei. Începând cu anii `90 rezistența la fluorochinolone a crescut dramatic, astfel încât din 2007 acestea nu mai sunt recomandate pentru tratament. [18]. Practic, nu există antibiotic utilizat în tratamentul gonoreei față de care N. gonorrhoeae să nu dezvolte rezistență, opțiunile terapeutice reducându-se considerabil. [19,20]. Apariția și răspândirea rezistenței gonococului la antibiotice este favorizată de utilizarea inadecvată a antibioticelor (doze suboptimale, calitate necorespunzătoare, acces nerestricționat, indicații necorespunzătoare, utilizare în exces etc.); mecanismele de rezistență se transmit prin transferul de gene pe orizontală (în special la nivelul faringelui și la anumite populații – MSM, sex comercial) și apoi prin recombinare genică. [21]

Rezistența N. gonorhoeae este mediată în principal plasmidic (peniciline – PPNG, tetraciclină – TRNG) sau cromozomial – CMRNG (peniciline, ceftriaxonă, tetracicline, aminoglicozide, spectinomicină). Au fost descrise și fenomenul de polirezistență medicamentoasă – MDRNG (MDR – multidrug-resistance), dar și tulpini de gonococ cu rezistență medicamentoasă extinsă – XDRNG (extensively drug-resistant) [22], rezistență crescută la ceftriaxonă (CMI de 2-4 mg/l) și menținerea rezistenței față de antibioticele utilizate anterior; din fericire, aceste tulpini („superbugs") nu s-au răspândit mai departe, fapt care indică o posibilă scădere a fitness-ului biologic. [23,24]

Monitorizarea sensibilității N. gonorrhoeae la antibiotice are o importanță deosebită în controlul gonoreei. De aceea, atât în Statele Unite, cât și în Europa, Australia [25-28] și în alte regiuni au fost dezvoltate rețele de supraveghere a rezistenței antimicrobiene. Aceste sisteme de supraveghere au evidențiat creșterea rezistenței gonococului față de multiple antibiotice, incluzând penicilinele, tetraciclinele, fluorochinolonele și macrolidele. Creșterea rezistenței la antibiotice este mai evidentă la MSM decât la heterosexuali. [29]

Tratamentul principalelor forme și localizări ale gonoreei este prezentat în tabelele I și II. [30]

Ceftriaxona este eficientă în toate localizările și formele clinice de gonoree; în plus, poate fi administrată și la gravide și se pare că asigură și tratamentul abortiv al sifilisului în perioada de incubație. Deși nu au fost comunicate cazuri de eșec terapeutic la ceftriaxonă, s-a observat o scădere în trepte a susceptibilității N. gonorhoeae față de aceasta. În 2011 a fost izolată, în Japonia, de la nivelul faringelui unei lucrătoare sexual, prima tulpină de gonococ cu un nivel crescut de rezistență la ceftriaxonă (concentrație minimă inhibitorie – CMI de 2-4 μg/ml) [31]; ulterior, au fost izolate și alte tulpini cu nivel crescut de rezistență și în Europa, Canada, Australia etc., dar care răspund la creșterea dozelor de ceftri-

axonă (până la 1 g). De aceea, noile ghiduri terapeutice recomandă creșterea dozei de ceftriaxonă la 250 mg – 1 g i.m. în doză unică (250 mg în Statele Unite și Canada; 500 mg în Anglia și România; 1 g în Germania) și asocierea tratamentului cu azitromicină pentru C. trachomatis (tratament dual), 1 sau 2 g p.o. în doză unică. *Tratamentul dual* este recomandat chiar și în cazurile în care investigațiile de laborator (inclusiv NAATs) pentru C. trachomatis sunt negative. În cadrul tratamentului dual, azitromicina este preferată doxiciclinei, deoarece rata de rezistență a gonococului la azitromicină este mai mică decât la cicline. Se recomandă administrarea ceftriaxonei și azitromicinei în aceeași zi (în mod ideal concomitent și sub supraveghere medicală). În 2016 a fost raportat primul caz de eșec terapeutic la tratamentul dual. [32]

Celelalte cefalosporine de administrare parenterală (cefotaxim, 500 mg i.m.; ceftizoxim, 500 mg i.m.; cefoxitină, 2 g i.m., plus probenecid, 1 g p.o.) au proprietăți farmacocinetice inferioare ceftriaxonei.

Dintre cefalosporinele de generația a treia cu spectru extins care pot fi administrate per os, *cefixim,* în doză unică de 400 mg, a fost recomandat în tratamentul gonoreei. Deoarece în Canada, Europa, Africa de Sud și Japonia au fost raportate cazuri de eșec terapeutic [33-34], ghidurile nu mai recomandă cefixim ca tratament de primă intenție în gonoree [24, 35-37]; este mai puțin eficient în localizarea faringiană.

Spectinomicina este foarte activă în gonoreea genitală și rectală; nu este eficientă în gonoreea faringiană (eficiență de 52%). [38]. Au fost semnalate cazuri de rezistență la spectinomicină, mai ales atunci când este utilizată în monoterapie. [39]. Deoarece nu se asociază cu rezistență la alte antibiotice, poate fi utilizată pentru tratamentul tulpinilor MDRNG. Principala indicație a acestui antibiotic (utilizat numai în tratamentul gonoreei) este reprezentată de gravidele cu alergie la betalactamine; poate fi folosită și la bolnavii cu gonoree care au alergie la betalactamine și sunt infectați cu tulpini rezistente la fluorochinolone; doza este de 2 g i.m. în priză unică, în asociere cu azitromicina. Se află în studii clinice și *aminometil spectinomicina.*

Poate fi utilizată și *gentamicina,* 240 mg i.m. în doză unică, în asociere cu azitromicina, 2 g p.o. în doză unică. Pentru zonele cu resurse limitate, poate fi utilizată și kanamicina, 2 g i.m., în doză unică.

Fluorochinolonele au reprezentat tratamentul de elecție al gonoreei în multe țări (sunt ușor de administrat, relativ sigure și sunt active și pe tulpinile rezistente la peniciline și tetracicline). Utilizarea pe scară largă s-a însoțit însă de apariția de tulpini rezistente, prevalența acestora fiind între 10 și 100%; de aceea, nu mai sunt indicate în tratamentul gonoreei.

Gemifloxacin, o nouă fluorochinolonă, 320 mg p.o. în doză unică, în asociere cu azitromicina, 2 g p.o. în doză unică, oferă o rată mare de vindecare (100%). [40]. Această schemă este dificil de tolerat digestiv (din cauza dozei mari de azitromicină); în plus, gemifloxacin are un risc crescut de interacțiuni medicamentoase (prelungirea intervalului QT) sau de colită cu Clostridium difficile.

Unele fluorochinolone noi, ca *avarofloxacin, sitafloxacin* sau *delafloxacin,* au, in vitro, o bună activitate antigonococică, dar experiența terapeutică este redusă.

Zoliflodacina și *gepotidacina,* inhibitori ai topoizomerazei II, diferite de fluorochinolone, sunt active și față de N. gonorrhoeae. [41]

Și alte antibiotice sunt active față de N. gonorrhoeae, dar eficiența lor este mai redusă. *Azitromicina,* utilizată și în tratamentul infecțiilor chlamydiene (doză unică de 1 g sau 2 g p.o.), este eficientă și în tratamentul gonoreei acute necomplicate, dar în doză unică, de 2 g p.o. Rezistența gonococului la azitromicină este în creștere. Asocierea azitromicinei cu ceftriaxona, antibiotice cu mecanisme de acțiune diferite în cadrul tratamentului dual, contribuie la creșterea eficienței tratamentului și, posibil, la reducerea riscului apariției de tulpini rezistente la antibiotice. Se preferă utilizarea doxiciclinei în cadrul tratamentului dual doar pentru cazurile de rectită sau epididimită în care experiența cu azitromicină este redusă.

Solitromicina, o nouă fluoroketolidă din familia macrolidelor, are o bună activitate antigonococică (dar și față de C. trachomatis și Mycoplasma genitalium), eficiența sa urmând să fie evaluată în studii clinice. De asemenea, *tigeciclina, eravaciclina, dalbavancina, lefamulina, moditromicina* etc. sunt active in vitro față de N. gonorrhoeae. [41]

Gravidele cu gonoree necomplicată se vor trata cu ceftriaxonă în asociere cu azitromicină.

Deși gonococii sunt eliminați din tractul genital la o zi după administrarea tratamentului eficient [42], pentru a evita răspândirea infecției se recomandă abstinență sexuală timp de 7 zile de la administrarea tratamentului sau după remiterea simptomatologiei; își pot relua activitatea sexuală numai după tratarea tuturor partenerilor sexuali.

Trebuie investigați și tratați partenerii sexuali din ultimele 30 de zile (pentru formele simptomatice) sau 60 de zile (în formele asimptomatice).

Controlul postterapeutic clinic se efectuează de obicei la 3 și la 7 zile. Controlul postterapeutic *de laborator* este indicat doar atunci când pacienții sunt tratați cu alte antibiotice decât cele de primă intenție din schemele terapeutice recomandate sau atunci când simptomatologia persistă. În aceste cazuri este indicată efectuarea de culturi cu antibiogramă la 7 zile de la administrarea tratamentului. [35]. Atunci când nu sunt disponibile

culturile, pentru controlul vindecării se pot utiliza și NAAT's; în scopul evitării reacțiilor fals pozitive, acestea trebuie efectuate la cel puțin 14 zile de la tratament (mai devreme pot detecta microorganisme neviabile ce persistă). [43]. De cele mai multe ori însă, persistența sau reapariția simptomatologiei este determinată de reinfecție (gonoreea nu induce imunitate) sau de uretrita postgonococică, care poate fi produsă de alți agenți patogeni, ca Mycoplasma genitalia, C. trachomatis, Trichomonas vaginalis sau chiar Herpes simplex.

În caz de eșec terapeutic, se recomandă reluarea tratamentului cu ceftriaxonă și azitromicină, eventual cu mărirea dozelor (ceftriaxonă până la 1 g i.m.; azitromicină 2 g i.v.); ca alternative, se poate utiliza gentamicină sau gemifloxacin în asociere cu azitromicină.

Consilierea bolnavilor de gonoree pentru notificarea partenerilor sexuali și pentru modificarea comportamentului sexual, ca și măsurile de educație pentru sănătate a populației pot contribui, de asemenea, la scăderea reală a incidenței gonoreei.

Gonoreea este boală cu *raportare obligatorie* de către dermatovenerolog.

Profilaxie. În condițiile apariției și creșterii rezistenței N. gonorrhoeae la antibiotice, profilaxia capătă o importanță deosebită. [26]

Modificarea comportamentului sexual (întârzierea debutului vieții sexuale; reducerea numărului de parteneri noi și utilizarea consecventă a prezervativelor) reprezintă principala cale de reducere a incidenței gonoreei. Utilizarea constantă a *prezervativelor* și, într-o măsură mai mică, a spermicidelor cu *nonoxynol-9*, asigură o protecție bună față de infecția gonococică. Utilizarea apei de gură care conține clorhexidină scade riscul de transmitere a gonoreei prin sex oral. [44-45]. *Screening-ul persoanelor cu risc crescut* de gonoree contribuie la identificarea purtătorilor asimptomatici și, alături de administrarea imediată a medicației în doză unică în momentul stabilirii diagnosticului în centrele specializate, a contribuit mult la scăderea incidenței gonoreei în Statele Unite după anii '70. *Administrarea profilactică de antibiotice* imediat după un posibil contact infectant poate reduce riscul de infecție, dar crește riscul selectării de tulpini rezistente la antibiotice; în plus, încurajează un comportament sexual riscant. Deoarece infecția naturală nu conferă imunitate, obținerea unui *vaccin* care să prevină gonoreea constituie o prioritate. Utilizarea unui vaccin MeNZB (outer membrane vesicle meningococcal B vaccine) împotriva Neisseria meningitidis serogrup B s-a asociat, prin protecție încrucișată, cu scăderea incidenței gonoreei la persoanele vaccinate. [46]

TABELUL I Tratamentul gonoreei acute necomplicate

I. Uretrita, cervicita și rectita gonococice
A. *Tratament de elecție* – doze unice
Ceftriaxonă, 500 mg i.m., *sau* Cefixim, 400 mg p.o., *plus* tratament pentru *C. trachomatis*: Azitromicină, 1 g p.o. în doză unică (recomandată), *sau* Doxiciclină, 100 mg p.o. de 2 ori pe zi, 7 zile, *sau*
B. *Alternative* (experiență redusă, unele dezavantaje) – doze unice
Spectinomicină, 2 g i.m., *sau* Kanamicină*, 2 g i.m. în doză unică, *sau* Cotrimoxazol* (trimetoprim-sulfametoxazol) 10 cpr. a 480 mg într-o singură priză p.o. pe zi, 3 zile, *plus* tratament pentru *C. trachomatis*
II. Faringita gonococică
Ceftriaxonă, 250 mg i.m., în doză unică, *plus* tratament pentru *C. trachomatis* (de preferat cu Azitromicină)

* Eficiență redusă, toxicitate mare, dar ieftine; recomandate pentru țări în curs de dezvoltare

TABELUL II Tratamentul formelor complicate de gonoree

I. Conjunctivita gonococică
A. *La adult:*
Ceftriaxonă, 500 mg-1 g i.m.sau i.v. în doză unică, *plus* spălături conjunctivale cu ser fiziologic, *plus* tratament pentru *C. trachomatis* (de preferat cu Azitromicină)
B. *La nou-născut:*
Profilaxie cu: – nitrat de argint 1% în soluție apoasă (de elecție), aplicație unică, *sau* – unguent oftalmic cu eritromicină 2%, aplicație unică, *sau* – unguent oftalmic cu tetraciclină 1%, aplicație unică Ceftriaxonă, 25-50 mg/kg (doză maximă 125 mg) i.v./i.m. în doză unică
II. Orhiepididimita gonococică
Tratament în doză unică ca în uretrita gonococică necomplicată, *plus* tratament pentru *C. trachomatis*, 14 zile (preferabil cu Doxiciclină) *Alternativă:* Ofloxacin, 300 mg p.o., de 2 ori pe zi, *sau* Levofloxacin, 500 mg p.o.,10 zile; se recomandă mai ales la MSM care practică sex anal insertiv
III. Meningita gonococică
Ceftriaxonă, 1-2 g i.v. la 12-24 de ore, 10-14 zile, *plus* tratament pentru *C. trachomatis,* 10-14 zile
IV. Endocardita gonococică
Ceftriaxonă, 1-2 g i.v. la 12-24 de ore, 4 săptămâni, *plus* tratament pentru *C. trachomatis*

V. Infecția gonococică diseminată (septicemia gonococică)
Ceftriaxonă, 1 g pe zi i.v./i.m., *sau* Cefotaxim, 1 g i.v. la 8 ore, *sau* Ceftizoxim, 1 g i.v. la 8 ore, *sau* Spectinomicină*, 2 g i.m. la 12 ore; tratamentul se efectuează cel puțin 24-48 de ore de la ameliorarea clinică, *apoi* se poate continua cu Cefixim, 400 mg p.o. de 2 ori pe zi, până la completarea cel puțin a unei săptămâni de tratament, *plus* tratament pentru *C. trachomatis*
La nou-născuți: Ceftriaxonă, 25-50 mg/kg/zi i.v./i.m. într-o singură doză zilnică (doză maximă 125 mg), *sau* Cefotaxim, 25 mg/kg i.v./i.m. la 12 ore, timp de o săptămână (sau 10-14 zile în cazul asocierii meningitei) *La copii:* Ceftriaxonă, 50 mg/kg (doza maximă: 1 g la cei cu greutatea sub 45 kg și 2 g la cei cu greutatea ≥45 kg) i.m./i.v. într-o singură doză zilnică, timp de 10-14 zile
VI. Boala inflamatorie pelvină
Cefotetan, 2 g i.v. la 12 ore (*sau* Cefoxitină, 2 g i.v. la 6 ore), *plus* Doxiciclină, 100 mg i.v. sau p.o. la 12 ore; se continuă cel puțin 24 de ore după ameliorarea clinică marcată, *apoi* Doxiciclină, 100 mg p.o. de 2 ori pe zi până la o cură totală de 14 zile, *sau*
Clindamicină, 900 de mg i.v. la 8 ore, *plus* Gentamicină, 2 mg/kg i.v., doză de încărcare, *apoi* 1,5 mg/kg i.v. la 8 ore; se continuă cel puțin 24 de ore după ameliorarea clinică marcată, *apoi* Doxiciclină, 100 mg p.o. de 2 ori pe zi, până la o cură totală de 14 zile
Paciente nespitalizate (forme ușoare și medii – temperatură <38°C, leucocite <11 000/mm^3): doză unică de Cefoxitină, 2 g i.m., *plus* Probenecid, 1 g p.o., *sau* Ceftriaxonă, 500 mg i.m., *sau* Ceftizoxim, 500 mg i.m., *sau* Cefotaxim, 500 mg i.m., *plus* Doxiciclină, 100 mg p.o. de 2 ori pe zi, *și* Metronidazol, 500 mg p.o. de 2 ori pe zi (pentru o eventuală implicare a anaerobilor), 14 zile

* La cei cu alergie la betalactamine.

Cazuri clinice

CAZ 1: Un pacient în vârstă de 19 de ani, de sex masculin, fără ocupație, solicită o consultație medicală pentru polakiurie, micțiuni dureroase și o scurgere uretrală abundentă, de culoare galben-verzuie. Simptomatologia a apărut brusc, în urmă cu câteva zile. Pacientul afirmă că în ultimele săptămâni a avut mai multe contacte sexuale neprotejate cu persoane diferite.

La examenul obiectiv local s-a observat prezența unei secreții spontane abundente, de culoare galben-verzuie. Examenul microscopic al secreției uretrale a evidențiat, în colorație Gram, prezența de diplococi Gram negativi

(de culoare roșie-violacee), situați intracelular, cu aspect de „boabe de cafea". Investigațiile pentru sifilis (VDRL, TPHA), HIV și hepatită B (antigen HBs) au fost negative.

Pe baza datelor clinice și de laborator s-a stabilit diagnosticul de *uretrită acută gonococică.*

Tratament cu Ceftriaxonă, 500 mg i.m., și Azitromicină, 1 g p.o., în doză unică, cu evoluție rapid favorabilă. Se recomandă investigarea și tratamentul tuturor partenerilor sexuali din ultimele 30 de zile. Pacientul este consiliat cu privire la importanța modificării comportamentului sexual (utilizarea consecventă a prezervativului, reducerea numărului de parteneri sexuali) și a repetării ulterioare, la 3 luni, a testării pentru sifilis, HIV și hepatită B.

CAZ 2: Un pacient în vârstă de 32 de ani, de sex masculin, șofer, căsătorit, solicită o consultație medicală pentru tumefacția dureroasă a testiculului stâng. Simptomatologia a apărut insidios în urmă cu 10 zile, s-a accentuat progresiv și a fost precedată de o secreție uretrală minimală de culoare gălbuie, care s-a diminuat spontan. Pacientul admite că, în urmă cu câteva săptămâni, a avut un contact sexual oral neprotejat cu o persoană cunoscută întâmplător la o petrecere.

La examenul obiectiv local se observă mărirea de volum a testicululuși și epididimului stâng, care sunt sensibile la palpare. De asemenea, după exprimarea uretrei, apare o secreție seropurulentă în cantitate redusă. Examenul microscopic al secreției uretrale a fost negativ, dar determinarea acizilor nucleici (NAAT's) în urină a fost pozitivă pentru N. gonorrhoeae și negativă pentru C. trachomatis. Investigațiile pentru sifilis (VDRL, TPHA), HIV și hepatită B (antigen HBs) au fost negative.

Pe baza datelor clinice și de laborator s-a stabilit diagnosticul de *orhiepididimită acută gonococică.*

Tratament cu Ceftriaxonă, 500 mg i.m. în doză unică, și Doxiciclină, 200 mg p.o. pe zi, timp de 14 zile, sub care evoluția a fost lent favorabilă, cu remiterea secreției uretrale, reducerea dimensiunilor testicululuși și epididimului stâng, precum și a simptomatologiei asociate. La tratamentul cu antibiotice s-au asociat antiinflamatorii nesteroidiene. S-a tratat și soția (Ceftriaxonă, 500 mg i.m., și Azitromicină, 1 g p.o. în doză unică) și s-au recomandat investigarea și tratamentul tuturor partenerilor sexuali din ultimele 30 de zile. Pacientul este consiliat cu privire la importanța modificării comportamentului sexual (utilizarea consecventă a prezervativului, reducerea numărului de parteneri sexuali) și a repetării ulterioare, la 3 luni, a testării pentru sifilis, HIV și hepatită B.

CAZ 3: O pacientă în vârstă de 19 ani, muncitoare, necăsătorită, se internează pentru febră, astenie, poliartralgii migratorii și apariția unei erupții cutanate alcătuite din elemente purpurice și pustuloase, înconjurate de o zonă de eritem, reduse ca număr (în jur de 20), diseminate la nivelul extremităților, fiind mai accentuate pe fețele laterale ale degetelor mâinilor. Manifestările clinice au apărut de câteva zile și s-au accentuat progresiv. În ultimii ani, pacienta a avut mai multe episoade caracterizate prin dureri la nivelul etajului abdominal inferior care apăreau de obicei la câteva zile de la începutul menstruației, fiind însoțite de grețuri și alterarea stării generale, simptomatologia remițându-se în câteva zile sub tratament cu antiinflamatorii nesteroidiene. Pacienta afirmă că a avut mai mulți parteneri sexuali și că aceștia nu utilizau decât rareori prezervativul.

Examenul clinic general evidențiază o pacientă febrilă (39,0°C), cu stare generală moderat alterată, TA = 100/65 mmHg, AV = 104 bpm, regulată, dureri articulare accentuate de palpare și mobilizare (articulațiile mici ale mâinilor și picioarelor). La examenul clinic, regiunea hipogastrică este sensibilă la palpare, iar examenul bimanual determină dureri la palparea uterului și anexelor, ca și la mobilizarea colului uterin. La examenul cu valve se observă o scurgere purulentă prin ostiumul cervical, care este eritematos și edematiat. Hemoculturile și culturile de la nivelul cervixului au evidențiat Neisseria gonorrhoeae. Celelalte investigații de laborator au decelat leucocitoză cu neutrofilie, precum și creșterea VSH și a proteinei C reactive. Investigațiile pentru sifilis (VDRL, TPHA), HIV și hepatita B (antigen HBs) au fost negative.

Tratament cu Ceftriaxonă, 1 g pe zi i.v., 4 zile (s-a continuat 48 de ore după ameliorarea clinică), urmat de Cefixim, 400 mg p.o. de 2 ori pe zi, încă 6 zile. De asemenea, s-a administrat și tratament pentru Chlamydia trachomatis (Azitromicină 1 g p.o., doză unică, în prima zi de tratament). S-au recomandat investigarea și tratamentul tuturor partenerilor sexuali din ultimele 30 de zile. Pacienta a fost consiliată cu privire la importanța modificării comportamentului sexual (utilizarea consecventă a prezervativului, reducerea numărului de parteneri sexuali) și a repetării la 3 luni a testării pentru sifilis, HIV și hepatita B.

BIBLIOGRAFIE

1. WHO, Global incidence and prevalence of selected curable sexually transmitted infections, 2008. World Health Organization, Geneva.
2. Newman L., Rowley J., Vander Hoorn S., et al, Global estimates of the prevalence and incidence of four curable sexually transmitted infections in 2012 based on systematic review and global reporting. PloS One 2015;10:e0143304.
3. GBD, 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet 2016;388:1545-602.
4. Centers for Disease Control and Prevention, Sexually Transmitted Disease Surveillance, 2015. U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, 2016.
5. Turner C.F., Rogers S.M., Miller H.G., et al, Untreated gonococcal and chlamydial infection in a probability sample of adults. JAMA 2002;287:726.
6. European Centre for Disease Prevention and Control, Annual Epidemiological Report, 2016 – Gonorrhoea. [Internet]. ECDC, Stockholm, 2016. http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/ Gonorrhoeae/ Pages/Annualepidemiologicalreport2016. aspx http://www.who.int/reproductivehealth/publications/ rtis/ 2008_STI_estimates. pdf
7. Benea V., Georgescu S.R., Gheorghiu V., Tampa M., Mălin-Benea M.A., The evolution of sexually transmitted infections in Romania. BMC Infect Dis 2013;13(Suppl. 1):O36.
8. John J., Donald W.H., Asymptomatic urethral gonorrhoea in men. Br J Vener Dis 1978;54:322.
9. Klouman E., Masenga E.J., Sam N.E., Klepp K.I., Asymptomatic gonorrhoea and chlamydial infection in a population-based and work-site based sample of men in Kilimanjaro, Tanzania. Int J STD AIDS 2000;11:666.
10. Barlow D., Phillips I., Gonorrhoea in women. Diagnostic, clinical, and laboratory aspects. Lancet 1978;1:761.
11. Judson F.N., Ruder M.A., Effect of hysterectomy on genital infections. Br J Vener Dis 1979;55:434.
12. Schachter J., Moncada J., Liska S., et al, Nucleic acid amplification tests in the diagnosis of chlamydial and gonococcal infections of the oropharynx and rectum in men who have sex with men. Sex Transm Dis 2008;35:637.

13. Deguchi T., Yasuda M., Ito S., Management of pharyngeal gonorrhea is crucial to prevent the emergence and spread of antibiotic-resistant Neisseria gonorrhoeae. Antimicrob Agents Chemother 2012;56:4039.
14. Fitz-Hugh T. Jr., Acute gonococcic peritonitis of the right upper quadrant in women. JAMA 1934;102:2094.
15. Handsfield H.H., Sparling P.F., Neisseria gonorrhoeae. In Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (eds.), Principles and Practice of Infectious Diseases, 4th ed. Churchill Livingstone, New York, 1995, p.1909.
16. Liu B., Roberts C.L., Clarke M., et al, Chlamydia and gonorrhoea infections and the risk of adverse obstetric outcomes: a retrospective cohort study. Sex Transm Infect 2013;89:672.
17. Datta S.D., Sternberg M., Johnson R.E., et al, Gonorrhea and chlamydia in the United States among persons 14 to 39 years of age, 1999 to 2002. Ann Intern Med 2007;147:89.
18. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Update to CDC's sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006: fluoroquinolones no longer recommended for treatment of gonococcal infections. Morb Mortal Wkly Rep (MMWR) 2007;56:332.
19. European Centre for Disease Prevention and Control, Gonococcal antimicrobial susceptibility surveillance in Europe, 2013. ECDC, Stockholm, 2015.
20. Benea V., Georgescu S.R., Ionescu D., Benea E.O., Tampa M., Mălin-Benea M.A., Leahu D., The Scientific Days Of The National Institute Of Infectious Diseases Matei Balș, 2012. Antibiotic Resistance of Neisseria gonorrhoeae. J Gastrointest Liver Dis 2012;21 (suppl. 4):20-1.
21. Lewis D.A., Will targeting oropharyngeal gonorrhoea delay the further emergence of drug-resistant Neisseria gonorrhoeae strains? Sex Transm Infect 2015;91:234-37.
22. Tapsall J.W., Ndowa F., Lewis D.A., Unemo M., Meeting the public health challenge of multidrug- and extensively drug-resistant Neisseria gonorrhoeae. Expert Rev Anti Infect Ther 2009;7:821-34.
23. Unemo M., Bradshaw C.S., Hocking J.S., de Vries H.J.C., Francis S.C., Mabey D., Marrazzo J.M., Sonder G.J.B., Schwebke J.R., Hoornenborg E., Peeling R.W., Philip S.S., Low N., Fairley C.K., Sexually transmitted infections: challenges ahead. Lancet Infect Dis 2017;17:e235–79. http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30310-9.
24. Low N., Unemo M., Skov Jensen J., Breuer J., Stephenson J.M., Molecular Diagnostics for Gonorrhoea: Implications for Antimicrobial Resistance and the Threat of Untreatable Gonorrhoea. PLoS Med 2014;11(2):e1001598. doi: 10.1371/journal.pmed. 1001598.
25. Workowski K.A., Bolan G.A., Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR Recomm Rep 2015;64:1.
26. Workowski K.A., Berman S.M., Douglas J.M. Jr., Emerging antimicrobial resistance in Neisseria gonorrhoeae: urgent need to strengthen prevention strategies. Ann Intern Med 2008;148:606.
27. Australian Gonococcal Surveillance Programme annual reports. http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/content/cda-pubs-annlrpt-gonoanrep.htm
28. Ison C.A., Town K., Obi C., Chisholm S., Hughes G., et al, Decreased susceptibility to cephalosporins among gonococci: data from the Gonococcal Resistance to Antimicrobials Surveillance Programme (GRASP) in England and Wales, 2007-2011. Lancet Infect Dis 2013;13:762-768.
29. Kirkcaldy R.D., Zaidi A., Hook E.W. 3rd, et al, Neisseria gonorrhoeae antimicrobial resistance among men who have sex with men and men who have sex exclusively with women: the Gonococcal Isolate Surveillance Project, 2005-2010. Ann Intern Med 2013;158:321.
30. Ghid de diagnostic și tratament al infecțiilor transmise sexual. Anexa 1 la Ordinul Ministerului Sănătății nr. 1342/2013.
31. Ohnishi M., Golparian D., Shimuta K., et al, Is Neisseria gonorrhoeae initiating a future era of untreatable gonorrhea?: detailed characterization of the first strain with high-level resistance to ceftriaxone. Antimicrob Agents Chemother 2011;55:3538.
32. Fifer H., Natarajan U., Jones L., et al, Failure of dual antimicrobial therapy in treatment of gonorrhea. N Engl J Med 2016;374:2504-06.
33. Singh A.E., Gratrix J., Martin I., et al, Gonorrhea Treatment Failures With Oral and Injectable Expanded Spectrum Cephalosporin Monotherapy vs Dual Therapy at 4 Canadian Sexually Transmitted Infection Clinics, 2010-2013. Sex Transm Dis 2015;42:331.
34. Allen V.G., Mitterni L., Seah C., et al, Neisseria gonorrhoeae treatment failure and susceptibility to cefixime in Toronto, Canada. JAMA 2013;309:163.

35. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Update to CDC's Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010: oral cephalosporins no longer a recommended treatment for gonococcal infections. Morb Mortal Wkly Rep (MMWR) 2012;61:590.
36. British Association for Sexual Health and HIV. BASHH Clinical Effectiveness Group Guidelines. http://www.bashh.org/guidelines.
37. UK national guideline for the management of gonorrhoea in adults, 2011.
38. Moran J.S., Treating uncomplicated Neisseria gonorrhoeae infections: is the anatomic site of infection important? Sex Transm Dis 1995;22:39-47.
39. Boslego J.W., Tramont E.C., Takafuji E.T., et al, Effect of spectinomycin use on the prevalence of spectinomycin-resistant and of penicillinase-producing Neisseria gonorrhoeae. N Engl J Med 1987;317:272.
40. Kirkcaldy R.D., Weinstock H.S., Moore P.C., et al, The efficacy and safety of gentamicin plus azithromycin and gemifloxacin plus azithromycin as treatment of uncomplicated gonorrhea. Clin Infect Dis 2014;59:1083-91.
41. Brooks M., Threat of Untreatable Gonorrhea Real, Growing. Medscape Jul 07 2017.
42. Haizlip J., Isbey S.F., Hamilton H.A., et al, Time required for elimination of Neisseria gonorrhoeae from the urogenital tract in men with symptomatic urethritis: comparison of oral and intramuscular single-dose therapy. Sex Transm Dis 1995;22:145.
43. Wind C.M., Schim van der Loeff M.F., Unemo M., et al, Test of Cure for Anogenital Gonorrhoea Using Modern RNA-Based and DNA-Based Nucleic Acid Amplification Tests: A Prospective Cohort Study. Clin Infect Dis 2016;62:1348.
44. Tomas I., Cousido M.C., Garcia Caballero L., et al, Substantivity of a single chlorhexidine mouthwash on salivary flora: Influence of intrinsic and extrinsic factors. J Dent 2010;38:541-6.
45. Chow E.P., Howden B.P., Walker S., et al, Antiseptic mouthwash against pharyngeal Neisseria gonorrhoeae: a randomised controlled trial and an in vitro study. Sex Transm Infect 2017;93:88.
46. Petousis-Harris H., Paynter J., Morgan J., et al, Efficacy of a group B outer membrane vesicle meningococcal vaccine against gonorrhoea in New Zealand: a retrospective case-control study. Lancet 2017; published online July 10. http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31449-6.

VAGINITE

Mihail Alecu, Gabriela Coman

Vaginita reprezintă o inflamație a vaginului care afectează femeile de orice vârstă. Este produsă în special de bacterii, dar și de fungi, virusuri, factori ambientali, agenți chimici sau iritativi.

VAGINOZA BACTERIANĂ

Gabriela Coman

Termenul de vaginoză a început să fie utilizat după 1980, pentru a face distincția între formele de vaginită cauzată de microorganisme speci-

fice (gonoree, trichomoniază, candidoză vaginală) și inflamația vaginului datorată modificărilor microbiomului vaginal, respectiv dezechilibrul dintre bacteriile vaginale, ce a primit denumirea de vaginoză bacteriană (VB). În VB nu este prezentă caracteristica definitorie a procesului inflamator infecțios acut, respectiv numărul mare de polimorfonucleare în secreția vaginală. Repertoriul simptomatic cuprinde: durere, prurit, senzație de arsură, secreție vaginală neabundentă, dar există și cazuri asimptomatice.

Actualmente, diagnosticul se bazează pe îndeplinirea a cel puțin trei din următoarele patru criterii: prezența secreției vaginale omogene, secreția vaginală are pH peste 4,5, testul Schiff pozitiv (prezența mirosului caracteristic de amine bioactive la tratarea cu hidroxid de potasiu a secreției vaginale) și prezența celulelor epiteliale scuamoase înconjurate de bacterii la examinarea microscopică a frotiului din secreție vaginală. [1]

Prevalența variază de la 4% la adolescente la 61% la femeile ce au avut în antecedente o boală cu transmitere sexuală. Printre factorii de risc, se consideră a fi: partenerii sexuali multipli sau prezența unui partener sexual nou, igiena defectuoasă (utilizarea frecventă a spălăturilor vaginale, săpunuri parfumate), utilizarea recentă a antibioticelor, deficit natural de lactobacili, fumatul.

Microecosistemul vaginal este menținut prin preponderența bacteriilor din genul *Lactobacillus (L. acidophilus, L. brevis, L. fermentum, L. casei)*, care produc acid lactic și peroxid de hidrogen. Se consideră că doar 35% dintre femeile diagnosticate cu vaginoză bacteriană au lactobacili și, dintre aceștia, doar 11% produc peroxid de hidrogen. [2]

Genurile și speciile de bacterii prezente în vaginoză, rolul lor în etiopatogenia bolii, interacțiunile complexe ce se stabilesc cu organismul gazdă nu sunt pe deplin elucidate. Prin tehnici de biologie moleculară, PCR cantitativ în special, au fost semnalate bacterii din genurile: *Gardnerella, Atopobium, Prevotella, Bacteroides, Mobiluncus, Sneathia, Mycoplasma,* precum și microorganismele BVAB1, 2 și 3 (bacterial vaginosis associated bacteria – bacterii asociate vaginozei bacteriene), recent caracterizate genetic, din ordinul *Clostridiales*. Se consideră că microorganismele producătoare de biofilm, ca Gardnerella vaginalis, pot fi răspunzătoare de inițierea și perpetuarea simptomatologiei din VB. Mycoplasma hominis pare să fie implicată în VB la 75% dintre femei, fiind găsită la doar 13% dintre femeile fără VB.

Unele studii evidențiază modificări ale imunității înnăscute și ale citokinelor în VB. Astfel, s-au semnalat niveluri crescute ale citokinelor proinflamatorii IL-1β și IL-8. [3,4]. Au mai fost semnalate scăderea numărului de leucocite (panCD45), creșterea limfocitelor T CD4+ față de cele CD8+, scăderea numărului de neutrofile.

Dintre complicațiile pe care le poate genera vaginoza bacteriană, se pot enumera: nașterea prematură, creșterea susceptibilității la boli cu transmitere sexuală (HIV, herpes, gonoree), risc de infecții după intervenții chirurgicale ginecologice (histerectomie, întrerupere de sarcină). O altă complicație importantă o constituie boala inflamatorie pelvină. Prin metode imunohistochimice și moleculare s-a putut evidenția asocierea microorganismelor din VB și din placenta majorității nounăscuților prematuri (Prevotella, Gardnerella, streptococi anaerobi, Mycoplasma). [4]

Tratamentul constă în metronidazol, ovule sau gel intravaginal, clindamicină, cremă intravaginal, tinidazol, oral. Partenerul sexual nu se tratează.

Dintre factorii de prevenție, se pot enumera: evitarea dușului vaginal care rupe echilibrul bacterian vaginal, crescând riscul de infecții, evitarea bolilor cu transmitere sexuală, limitarea numărului de parteneri sexuali, evitarea utilizării produselor de igienă cu parfum și coloranți, introducerea în alimentație a produselor ce conțin Lactobacillus pentru echilibrarea microbiotei vaginale.

BIBLIOGRAFIE

1. Andrew B., Onderdonk A.C., Mary L., Delaney A.C., Raina N., Fichorovab C., The Human Microbiome during Bacterial Vaginosis. Clin Microbiol Rev 2016;29,223-238.
2. Faro S., Review of Vaginitis. Infect Dis Obstet Gynecol 1993;1,153-161.
3. Hedges S.R., Barrientes F., Desmond R.A., Schwebke J.R., Local and systemic cytokine levels in relation to changes in vaginal flora. J Infect Dis 2006;193:556-562. http://dx.doi.org/10.1086/499824
4. Fichorova R.N., Lai J.J., Schwartz J.L., Weiner D.H., Mauck C.K., Callahan M.M., Baseline variation and associations between subject characteristics and five cytokine biomarkers of vaginal safety among healthy non-pregnant women in microbicide trials. Cytokine 2011;55:134-140. http: //dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2011.03.016.
5. Genc M.R., Vardhana S., Delaney M.L., Onderdonk A., Tuomala R., Norwitz E., Witkin S.S., MAP STUDY GROUP, Relationship between a Toll-like receptor-4 gene polymorphism, bacterial vaginosis-related flora and vaginal cytokine responses in pregnant women. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2004;116:152–156. http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2004.02.010.

VAGINITA TRICHOMONIAZICĂ

Mihail Alecu

Trichomonas vaginalis este un protozoar flagelat, piriform, uneori amoeboid, care parazitează epiteliul etajelor inferioare ale tractului genital, în special la femei.

Prevalența globală este apreciată în jur de 8% pentru femei și 1% pentru bărbați, fiind întâlnit atât în țările industrializate, cât și în țările subdezvoltate. Alte date apreciază prezența T. vaginalis la 10-20% dintre pacienții care se prezintă la ginecolog și în jur de 70% la prostituate.

Se consideră că, anual, în întreaga lume, peste 160 milioane de persoane se infectează cu T. vaginalis.

Prevalența depinde într-o mare măsură de factorii de risc, grupul etnic, de practicile sexuale sau dezvoltarea sistemului medical. Prevalența infecției cu Trichomonas depășește prevalența altor infecții cu transmitere sexuală apreciată global: Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae sau infecția sifilitică. [1,2]

Etiopatogenie. T. vaginalis are o lungime de 10-20 μm și lățimea de 2-14 μm, dar poate ajunge până la 45 μm. [1,2]. Are patru flageli anteriori și un flagel posterior, care se continuă cu o membrană ondulantă. Prezintă un axostil la capătul opus celor patru flageli, cu rol în locomoție, adeziune și cariokineză (înmulțirea se face prin diviziune directă). [2,3]

T. vaginalis se găsește în tractul genital, extracelular, având un metabolism fermentativ atât în condiții aerobe, cât și anaerobe. [2]

T. vaginalis este parazit obligatoriu, ce fagocitează bacterii, celule epiteliale vaginale, eritrocite, la rândul său fiind fagocitat de macrofage. Protozoarul are un nucleu mare, cu material genetic organizat în 6 cromozomi. T. vaginalis se poate infecta cu virusul T. vaginalis (TVV), care îi conferă o virulență mai crescută și favorizează rezistența la metronidazol. [1,2,3]. T. vaginalis poate promova infecția cu HPV (Papillomavirusul uman) și infecția HIV. [5]. Virulența T. vaginalis este dată de capacitatea de aderare la celulele epiteliale ale tractului genital, în special vaginal, capacitate care, la rândul său, este dependentă de pH-ul vaginal, temperatură și timpul de contact. [2,3]. Adeziunea este realizată de o serie de proteine de adeziune, precum și de fibronectină, glicolipide (lipofosfoglican). Atașarea T. vaginalis la epiteliul vaginal este urmată de o reacție inflamatorie a organismului, prin implicarea căilor de semnalizare legate de protein kinaze (MAPK), cu producția de IL-8, IL-6, TNF-α, factori chemoatractanți pentru macrofage și neutrofile. [2].

Mod de transmitere. Sursa infecției la om este omul bolnav, în special femeia, la care infecția poate persista luni sau chiar ani de zile. La bărbat se apreciază că infecția durează în jur de 10 zile. Diferența este dată de anatomia diferită a aparatului urogenital. [2,3]

Principala cale de transmitere o reprezintă calea sexuală, dar se poate transmite și pe cale nesexuală, prin apă murdară, prosoape, îmbrăcăminte, mobilier de toaletă. [6]. La bărbat, transmiterea pe cale nesexuală este considerată o excepție. Incubația este variabilă, între 4 și

20 de zile, o serie de factori putând favoriza infecția la femeie: tulburări endocrine (menopauza), avitaminoze, modificări ale pH-ului vaginal, plăgi, folosirea excesivă a ovulelor vaginale, steriletului.

Aspecte clinice. Atât femeile (84%), cât și bărbații (77%) sunt asimptomatici. Până la o treime dintre femei prezintă simptome în primele 6 luni de la infecție. [1,12]. Cel mai frecvent simpom este leucoreea, cu aspect alb-gălbui, cu miros fetid, în cantități reduse sau medii, ulterior asociată cu disurie, prurit vulvar, senzație de arsură, iritație vulvară și, mai rar, dureri în treimea inferioară a abdomenului. Vaginul este eritematos, cu puncte hemoragice, având aspect de căpșună (Colpitis macularis), observabilă în 2-5% din cazuri. [4,7]. Mai rar, se asociază o cervicită erozivă, cu sângerări și dismenoree. Simptomatologia infecției cu T. vaginalis este mai accentuată în timpul perioadei menstruale, din cauza creșterii pH-ului vaginal și a faptului că sângele menstrual este un bun mediu de cultură, favorizând reproducerea și atașarea T. vaginalis de epiteliul vaginal. [3]

La bărbat, evoluția este în cele mai multe cazuri asimptomatică. Foarte rar se întâlnește uretrita acută sau, prin invazia uretrei posterioare, a prostatei sau chiar a epididimului, uretrita cronică.

Diagnostic de laborator. Principala metodă de diagnostic de laborator o reprezintă evidențierea parazitului prin examen microscopic direct în secreția vaginală. Recoltarea se face în perioada intermenstruală la cel puțin 48 de ore de la contactul sexual la femeie și la 10-12 ore de la ultima micțiune la bărbați, prin raclarea peretelui uretral.

Parazitul se identifică prin examen microscopic direct, datorită aspectului său piriform și parțial a motilității.

Se pot efectua și culturi din secreția vaginală pentru evidențierea parazitului, dar necesită medii speciale și o incubație de 7 zile [2], sau teste de amplificare a acizilor nucleici cu specificitate și sensibilitate de peste 90%, chiar și la pacienții asimptomatici.

Complicații. Parazitul se localizează cu predilecție la femei la nivelul vaginului, uretrei și endocervixului, dar poate ajunge și la nivelul endometrului și al glandelor Skene și Bartholin. Foarte rar poate produce la bărbat epididimită, prostatită sau descreșterea motilității spermatozoizilor.

Infecția cu T. vaginalis a fost asociată cu ruperea prematură a membranelor, nașterea prematură, greutatea scăzută a fătului, boala inflamatorie pelvină. S-au semnalat cazuri de transmitere perinatală cu producerea de infecții vaginale și respiratorii la nou-născut. [8]

Infecția cu T. vaginalis se poate asocia sau complica cu numeroase afecțiuni ale tractului genital, vaginite, vaginoze, cervicite, uretrite, candidoze, infecție cu virusul herpetic, Chlamydia, uretrită gonococică și sifilis. [3]

Prin efectele pe care le are asupra epiteliului tractului genital, respectiv: scăderea barierei mecanice a epiteliului, modificarea florei vaginale, atragerea celulelor țintă pentru virusul HIV, T. vaginalis favorizează transmiterea pe cale sexuală a virusului HIV. Cu toate acestea, rezultatele studiilor sunt variabile, fiind dependente în special de regiunea geografică unde este semnalată afecțiunea. Astfel, nu a fost găsită nici o asociere între infecția cu T. vaginalis și infecția HIV în SUA sau că 6,2% din totalul infecțiilor HIV sunt atribuite infecției cu T. vaginalis. [3,9]. În zonele cu o mare prevalență a infecției cu T. vaginalis, 20% dintre infecțiile HIV pot fi atribuite acestei infecții. [3,10]

Există studii care evidențiază și o asociere între infecțiile cu T. vaginalis și apariția unei neoplazii cervicale, prin intermediul acutizării evoluției HPV.

Se consideră că infecția cu T. vaginalis crește de 1,9 ori riscul de neoplazie cervicală. [11]. Asocierea între infecția cu T. vaginalis și cancerul de prostată nu a putut fi evidențiată prin studii cu rezultate certe.

Tratament. Tratamentul de primă alegere îl reprezintă și în prezent metronidazolul (5-nitroimidazol) – Flagyl, la peste 50 de ani de la introducerea în terapie, cu o rată de succes de 95%. Preparatele mai noi, tinidazol (Fasigyn sau Secnidazol), au efecte secundare mai reduse decât metronidazolul și dozele terapeutice sunt mai scăzute.

Administrarea metronidazolului se face pe cale orală, 750-1 000 mg/zi, timp de 7-10 zile, la ambii parteneri. Doza unică, atunci când se utilizează, este de 2 g/zi. În caz de eșec, se poate repeta cura de 7 zile după 4-6 săptămâni.

Atunci când se consideră necesar, se administrează metronidazol 500 mg în ovule vaginale, un ovul/zi, timp de 2-3 săptămâni. Tratamentul partenerilor sexuali este obligatoriu. Pe timpul curei nu se consumă alcool. Tinidazolul se administrează la adulți în doze de 1,5-2 g, timp de 3 zile.

Efectele secundare sunt rare, dar sunt citate: greață, cefalee, urticarie, diaree, vărsături, leucopenie, vertij, convulsii, șoc anafilactic. [2,3,12]

La gravide, se administrează în doze uzuale, dar se evită administrarea în primul trimestru de sarcină. La pacienții HIV+ se administrează în doze uzuale sau multidoze; terapia retrovirală poate interfera cu eficacitatea metronidazolului.

Există rezistență la metronidazol, dar este rară și puțin semnificativă. Frecvent apar însă reinfecțiile.

Se poate folosi, ca alternativă la metronidazol, nitazoxanida, dar cu o eficacitate mai redusă. [2,3]

Preventiv, se poate administra o doză unică de metronidazol 2 g/o singură zi, sau clotrimazol, în ovule, intravaginal.

BIBLIOGRAFIE

1. Chatelain R., Protozoal infection. In Burgdorf W.H.C., Plewing G., Waff H.H., Landthaler M. (edit.), Braun-Falco's Dermatology, 3rd ed. Springer, Heidelberg, 2009;23,31-320.
2. Kissinger P., Trichomonas vaginalis of epidemiologic, clinical and treatment issues. In Kissinger Basic Infectious Diseases 2015;15,307-312.
3. Bouchemal K., Bories C., Loiseau M., Strategies for prevention and treatment of Trichomonas vaginalis infections. Clin Microbiol Rev 2017;30,811-830.
4. Goodman R.P., Freret T.S., Kula T., Geller A.M., et al, Clinical isolates of Trichomonas vaginalis concurrently infected by strains of up to four Trichomonas virus species (Family Totiviridae). J Virol 2011 May;85(9):4258-70. doi: 10.1128/JVI.00220-11. Epub 2011 Feb 23.
5. Gram I.T., Macaluso M., Churchill J., et al, Trichomonal vaginalis and human papilloma virus infection and the incidence of cervical intraepithelial neoplasia grade III. Cancer Causes Control 3, 231-236. doi. 1007/BF00124256.
6. Charles X.S., Epidemiology of trichomonas vaginalis (TV) in rural adolescent and juvenile children. J Trop Pediatr 1991 Mar;37(2):90. doi: 10.1093/tropej/37.2.90.
7. Fouts A.C., Kraus S.J., Trichomonas vaginalis: reevaluation of its clinical presentation and laboratory diagnosis. J Infect Dis 1980 Feb;141(2):137-143.
8. Lewis D.A., Trichomoniasis. Medicine 2010;38:291-293. doi: 10.1016/j.mpmed.2010.03.007.
9. Nada N., Michael R.G., Kurdgelashvili G., et al, Trichomoniasis and its treatment. Expert Rev Anti Infect Ther 2006 Feb;4(1):125-35.
10. Patton D.L., Sweeney Y.T., Agnew K.J., Balkus J.E., Rabe L.K., Hillier S.L., Development of a nonhuman primate model for Trichomonas vaginalis infection. Sex Transm Dis 2006 Dec;33(12):743-6.
11. Zhang Z.F., Begg C.B., Is Trichomonas vaginalis a cause of cervical neoplasia? Results from a combined analysis of 24 studies. Int J Epidemiol 1994 Aug;23(4):682-90.
12. Seña A.C., Miller W.C., Hobbs M.M., et al, Trichomonas vaginalis infection in male sexual partners: implications for diagnosis, treatment, and prevention. Clin Infect Dis 2007 Jan 1;44(1):13-22. Epub 2006 Nov 27.

VULVOVAGINITA CANDIDOZICĂ

Mihail Alecu, Gabriela Coman

Dintre fungi, *Candida albicans* și, în mică măsură, *Candida glabrata* produc vulvovaginite. Se apreciază că o treime din totalul vulvovaginitelor are ca agent patogen Candida albicans. Candida albicans este la om germen comensal, care face parte din flora normală a organismului, găsindu-se frecvent în cavitatea bucală, intestine sau vagin.

Numeroși factori pot determina o exacerbare a virulenței Candidei, cu producerea unei reacții inflamatorii a organismului în zonele unde aceasta este localizată. Dintre acești factori, cei mai importanți sunt: sarcina, deficitul imun, contraceptivele orale și tratamentul cu antibio-

tice. În multe cazuri, Candida se suprapune cu infecții persistente, de alte etiologii, ale epiteliului vulvovaginal. Astfel, pentru diagnosticul de vulvovaginită candidozică este necesar să se evidențieze prezența Candidei în vagin și vulvă și prezența simptomatologiei clasice (iritație, prurit, disurie, secreție albicioasă), la care, eventual, se adaugă modificările inflamatorii nespecifice ale vulvei sau vaginului (eritem, edem). [1,2,3]

Candidoza se poate transmite pe cale sexuală, dar, cel mai frecvent, vulvovaginita candidozică apare prin acțiunea factorilor favorizanți asupra microbiomului vaginal. Transmiterea prin obiecte sau lenjerie este posibilă în special la copii.

Clasic, simptomele vulvovaginitei candidozice sunt: prurit, senzație de arsură la nivelul vaginului, disurie, dispareunie, secreție albă, vâscoasă, în cantitate mică. Vaginul este eritematos, edemațiat, cu eroziuni sângerânde, cu depozite albe, cremoase, ușor detașabile.

Din punct de vedere al evoluției, vulvovaginita candidozică este necomplicată (sporadică, cu simptome blânde sau moderate, sau sub formă de infecție acută) sau complicată (recurentă, persistentă, severă sau cu alte tipuri de Candida). Un element important în evoluția vulvovaginitei candidozice îl reprezintă existența unui pH vaginal <5. Prezența lactobacilului în secreția vaginală este frecventă, dar implicarea în patogenia vulvovaginitelor candidozice este discutabilă. În practică, se întâlnesc frecvent asocieri de germeni (gonococ, Trichomonas, Chlamydia), care se pot grefa și pot exacerba evoluția unei vaginite candidozice. [3,4]. Din aceste motive, diagnosticul clasic de vulvovaginită candidozică (prin examen direct, culturi sau determinări imunoenzimatice) trebuie completat cu diagnosticul acestor afecțiuni date de germenii asociați.

Tratamentul vulvovaginitei candidozice se efectuează cu antifungice uzuale, respectiv fluconazol, în doză unică orală, 150 mg, sau asociat cu ovule vaginale, 3 zile la rând, ca variantă de tratament în cazurile necomplicate. În cazurile de vulvovaginită complicate, se administrează fluconazol, 150 mg pe zi, la fiecare 3 zile, 3 doze, asociat cu ovule intravaginale cu azoli. Se încearcă limitarea acțiunii factorilor favorizanți, în special corectarea pH-ului vaginal. Partenerul sexual nu necesită tratament preventiv. [2]

BIBLIOGRAFIE

1. Jeanmonod R., Jeanmonod D. Vaginal candidiasis (vulvovaginal candidiasis), 2019. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/nbk459317/.
2. Vulvovaginal candidiasis, 2015 STD treatment guidelines. dchttps://www.cdc.gov/std/tg2015/candidiasis.htm.
3. Swidinski A., Guschin A., Tang Q., et al, Vulvovaginal candidiasis: histologic lesions are primarily polymicrobial and invasive and do not contain biofilms. J Obstet Gynecol 2019;220 (1):91e1-91e8.
4. Sobel J.D., Candida vulvovaginitis, clinical manifestations and diagnosis – up base 2019. https://www.uptodate.com/contents/candida-vulvovaginitis-clinical-manifestations-and-diagnosis.

BALANITA CANDIDOZICĂ

Mihail Alecu, Gabriela Coman

Reprezintă inflamația glandului sau a porțiunii terminale a penisului. În cele mai multe cazuri, agentul patogen este *Candida albicans*. Clinic, în forma acută, apar un eritem și edem difuz al glandului, eroziuni acoperite de o secreție alb-cremoasă. În formele cronice, mucoasa este uscată, fisurată, dureroasă. Meatul urinar apare intens eritematos. [1]

Infecția cu Candida apare în special datorită contactului sexual sau autoinoculării, combinat cu o acțiune a mai multor factori favorizanți. Dintre aceștia, diabetul, terapia cu citostatice și antibiotice sunt cei mai importanți.

În absența factorilor favorizanți, balanita evoluează cu o simptomatologie frustă, de scurtă durată.

Complicațiile sunt în cele mai multe cazuri locale (fimoza, parafimoza), mai rar infecții candidozice ascendente.

Tratamentul se efectuează cu fluconazol, doză unică 150 mg, sau doză repetată de 150 mg, la 3 zile, aproximativ 3 săptămâni, și aplicarea de creme locale cu azoli. [1]

BIBLIOGRAFIE

1. Nordquist C., Balanitis: causes, symptoms, and treatments. 2017. https://www.medicalnewstoday.com/articles/184715.php.

INFECŢIA GENITALĂ CU VIRUSUL HERPES SIMPLEX

Adelina-Maria Şendrea, Cristina Cucu, Carmen Maria Sălăvăstru, George-Sorin Ţiplică

Prezentare generală. Familia Herpesvirusuri umane include virusurile Herpes simplex (HSV) 1 și 2, care au capacitatea de afectare a mucoasei orale sau genitale, HSV1 infectând predominant zona orolabială,

iar HSV2 pe cea genitală. Din cauza morbidității fizice și psihologice asociate, infecția herpetică constituie o problemă medicală majoră, deseori subestimată. [1]

Primoinfecția cu HSV1 sau HSV2 poate fi simptomatică sau asimptomatică. În plus, pot exista simptome sistemice. Doar o treime din pacienții infectați cu Herpes simplex dezvoltă semne clinice la momentul infectării. Urmează o perioadă de latență ce are loc în ganglionii senzitivi locali, care este întreruptă de reactivări simptomatice sau asimptomatice. Frecvența recurențelor ulterioare este mai mare în cadrul infecției cu HSV2 decât în cea cu HSV1 [2], unele date arătând un raport de 6:1 [3].

Infecția herpetică poate induce herpes neonatal, o infecție rară, asociată cu tulburări neurologice pe termen lung și rată înaltă a mortalității. Virusul poate fi transmis prin contact sexual sau prin contact direct al nou-născutului cu mucoasa sau pielea infectată în timpul nașterii. [4]. A fost dovedit, de asemenea, că prezența infecției cu HSV crește riscul dobândirii HIV. [4]

Deși terapia antivirală actuală a permis o îmbunătățire continuă și substanțială a tratamentului infecțiilor herpetice primare și recurente, rezistența la medicamentele existente și toxicitatea pe termen lung constituie o amenințare de neignorat. [5]

Istoric. Infecțiile herpetice au fost cunoscute încă din Grecia antică. Cuvântul „herpes" se traduce din greacă ca „a se târî", descrierea acestuia fiind atribuită modului în care leziunile herpetice se dezvoltă pe o anumită zonă. [6]

Descrierea herpesului genital a fost făcută în 1736, în limba latină, de către medicul francez Jean Astruc în revista „De morbis venereis", perioadă în care prostituția în Franța se afla sub supraveghere medicală. În 1896 au fost efectuate prima descriere histopatologică a bolii de către Unna și prima încercare de clasificare a herpesului genital în două grupuri – constituțional și accidental, de către prof. J.A. Fournier.

Sir Jonathan Hutchinson a publicat, în 1890, abordarea terapeutică a bolii, descriind „marele beneficiu" al arsenicului din componența soluției Fowler. În 1896, prof. Fournier a descris folosirea aplicațiilor locale cu amidon, creme reci, bismut și talc și a încurajat injecțiile intralezionale cu eter iodoformat de 5% în cazurile de herpes genital recurent. [7]

În anii 1920, Mathewson a sugerat HSV ca posibilă cauză a encefalitei umane. Primul caz pediatric de encefalită herpetică a fost publicat în 1941. [8]

Abia la sfârșitul secolului al XX-lea s-a produs o explozie de cunoștințe legate de epidemiologia, patogeneza, virulența și principiile ce țin de latența infecției. Două instrumente importante au permis înțelegerea patogeniei herpetice, și anume diagnosticul serologic specific și

reacția de amplificare genică (PCR). În plus, terapia antivirală a devenit o rutină, marcând începutul managementului patologiei herpetice. [5]

Etiologie. Virusurile Herpes simplex tip 1 și tip 2 aparțin genului *Simplexvirus*, subfamilia *Alphaherpesvirinae*, familia *Herpesviridae*. Ambele sunt virusuri ADN neurotrope, au un diametru de 150-200 nm și sunt caracterizate prin rezistență scăzută în mediu. Genomul ADN dublu catenar are o lungime de 152 kb și codifică cel puțin 84 de proteine. Capsida proteică virală cuprinde 162 de capsomere și are o structură icosaedrică. Anvelopa lipidică ce înconjoară nucleocapsida conține componente ale celulelor gazdă și glicoproteine codificate. Replicarea herpesvirusurilor este un proces complex, caracterizat prin expresia secvențială în cascadă a genelor α, β și γ. [9]. HSV1 și HSV2 au un grad înalt de omogenitate genetică și antigenică. Analiza filogenetică a herpesvirusurilor a estimat că cele două tipuri de virusuri își au originea într-un protoherpesvirus ancestral, de aproximativ 8 milioane de ani. [10]

HSV 1 și 2 sunt considerate a fi mai puțin agresive comparativ cu alte herpesvirusuri umane, având un potențial de virulență mai mic în culturile tisulare. Deși HSV1 și HSV2 demonstrează similitudini în secvențierea ADN-ului, acestea sunt antigenic distincte, deoarece posedă proteine diferite în componența anvelopei. [11]

Epidemiologie. Oamenii sunt unicul rezervor cunoscut al HSV, iar studiile de seroprevalență indică faptul că infecțiile cu HSV1 și HSV2 sunt comune pe tot mapamondul. Prevalența anticorpilor HSV crește cu vârsta, deși achiziția HSV1 este mai timpurie comparativ cu HSV2. [12]

Infecția cu HSV2 reprezintă cea mai frecventă cauză de eroziuni genitale de origine sexuală la nivel global. [11]

În ultimul deceniu, în multe regiuni geografice ale lumii s-a observat creșterea cazurilor de herpes genital atribuite HSV1, fenomen cauzat de schimbările în comportamentul sexual și incidența înaltă a HSV1 orolabial dobândit în timpul copilăriei. [12]. Există date care sugerează că infecția cu HSV1 ar putea exercita o anumită protecție împotriva infecției cu HSV2 și ar putea scădea rata de îmbolnăviri cu acest virus. [13]

Comparativ cu țările dezvoltate, în țările din Africa sub-sahariană s-a observat o rată substanțial crescută de infecție cu HSV2, unde prevalența la adulți variază între 30% și 80% la femei și de la 10% la 50% în cazul bărbaților. Peste 80% din femeile ce practică sex comercial sunt infectate. În America de Sud prevalența HSV2 la femei variază de la 20% la 40%, iar în Asia – între 10% și 30%. [14]

Studiile efectuate pe populația din România în perioada 2004-2005 au arătat o seroprevalență a HSV2 de 15,2%, fiind mai crescută la femei (17,0%) decât la bărbați (10,8%). Seroprevalența HSV1 a fost de 87,2%,

similară la ambele sexe, iar seropozitivitatea dublă a fost prezentă la 12,9% din indivizi (femei – 14,7% și bărbați – 8,4%). De remarcat faptul că doar 23% din indivizii cu herpes genital cu HSV2 au prezentat simptome. [12]

Există o prevalență înaltă a herpesului genital și la populația de femei însărcinate. În Statele Unite ale Americii, aproximativ 22% din femeile însărcinate sunt infectate cu HSV2, 10% au riscul de a se infecta de la parteneri, iar 2% din femei dobândesc herpesul genital în timpul sarcinii, riscând infectarea nou-născutului. Dobândirea herpesului genital în timpul sarcinii este asociată cu avorturi spontane, retard de creștere intrauterină, naștere prematură și infecții herpetice congenitale și neonatale. Riscul de infecție neonatală variază între 30% și 50% pentru infecțiile dobândite în al treilea trimestru de sarcină, pe când infecțiile din perioada timpurie a sarcinii au un risc mai mic de 1%. [14]

Patogenie. Herpesvirusul pătrunde în corpul uman în timpul infecției primare prin leziuni cutaneomucoase preexistente și se replică local în keratinocitele pielii, celulele epiteliale ale membranelor mucoase, precum și în ganglionii limfatici regionali. După o perioadă de incubație de 2-12 zile, doar 1% din indivizii infectați dezvoltă clinic boala, marea majoritate (99%) neprezentând manifestări. [9]

Transmiterea virusului poate avea loc chiar și în perioadele asimptomatice. Herpesul genital este determinat mai frecvent de infecția cu HSV2, decât de cea cu HSV1. HSV2 este transmis pe cale sexuală, prin contact sexual vaginal sau anal, în timp ce HSV1 se transmite pe cale orogenitală, prin contacte sexuale de tip oral. HSV2 poate fi transmis și pe cale genital-orală, cu dezvoltarea ulterioară a herpesului orolabial.

Virusul se replică în țesutul cutaneomucos infectat, iar apoi se deplasează retrograd la nivelul învelișului periaxonal al nervilor senzitivi ce deservesc teritoriul lombosacrat – cel mai frecvent în cazul herpesului genital sau la nivelul ganglionilor ce fac parte din sistemul nervos autonom. [11,15]. La nivelul ganglionilor nervoși, compușii de replicare virală persistă într-un stadiu dormant (latent) o perioadă îndelungată de timp, fiind izolați de sistemul de supraveghere imunologică al gazdei, până când are loc reactivarea. [11]. În timpul perioadei de latență, virusul nu se poate replica, deoarece nu sintetizează proteinele virale necesare.

Reactivarea virală presupune progresia virusului din stadiul latent în cel proliferativ și se poate produce periodic fie spontan (rar), fie determinat de o multitudine de factori exogeni sau endogeni, precum: stres psihic, fatigabilitate, expunere la temperaturi extreme sau la radiații ultraviolete, menstruație, contact sexual, febră, imunosupresie (inclusiv iatrogenă), traumatisme locale (inclusiv proceduri locale minim-invazive sau invazive), leziuni ale nervilor, modificări ale activității antivirale salivare. [11]

Odată reactivat, HSV se deplasează de-a lungul neuronilor senzitivi până la nivelul teritorului cutaneomucos deservit de aceștia, unde își începe replicarea, ce poate să nu determine nici o manifestare clinică sau se poate manifesta prin formarea unor vezicule „în buchet", localizate în imediata apropiere a regiunii expuse inițial. [16,17]. Reactivarea virală asociată cu replicare virală asimptomatică se numește *recurență*, în timp ce reactivarea virală însoțită de afectare clinică poartă numele de *recrudescență*. [18]

Infecțiile recurente cauzate de HSV pot avea loc la aproximativ 40% din indivizii cu infecție latentă, însă persoanele imunocompromise sunt mai frecvent și mai sever afectate. [9]

Rata reactivării HSV este influențată de cantitatea de ADN viral latent din ganglionii nervoși [10] și reprezintă un proces reglat epigenetic, constând din 3 etape: *1)* activarea virusului latent de către stimulii declanșatori; *2)* ieșirea din starea de latență prin transcripția genelor α, β și γ, fiind dependente de funcția proteinei VP1 din tegumentul viral; *3)* producerea și eliberarea virusului. [19]

Imunitatea gazdei îndreptată împotriva HSV influențează în mod evident riscul de dobândire a infecției, severitatea bolii și frecvența recurențelor. Riscul de severitate a bolii și rata de recurență sunt corelate cu nivelul de competență imună celulară. Supravegherea imună constantă este necesară pentru a menține starea de latență, aceasta datorându-se mai ales limfocitelor T CD8+ HSV specifice, care sunt stimulate de către receptorii Toll-like. Limfocitele CD8+ se grupează în jurul virusului în ganglionii nervoși, controlând astfel infecția și prevenind recurențele simptomatice. Acestea mai pot fi identificate în piele timp de câteva săptămâni după remiterea leziunilor. [10,15]. Pacienții cu defecte în imunitatea umorală nu au forme severe de infecție, însă răspunsul imun umoral joacă un rol important în reducerea titrului viral la locul inoculării și în țesutul nervos regional în timpul infecției primare. [10]

Reactivarea HSV2 poate crește rata de infecțiozitate a HIV, astfel riscul dobândirii infecției HIV este de 3 ori mai înalt la indivizii cu infecție herpetică. [20,21]. Aceasta se explică prin faptul că proteine ale HSV se leagă de HIV1 din celulele coinfectate și promovează în mod direct transcripția HIV1. La persoanele cu ambele infecții, reactivarea HSV2, asimptomatică sau simptomatică, a fost asociată cu un nivel crescut de HIV1 în sânge și în tractul genital. [22]. Deși efectele terapiei cu acyclovir asupra replicării HIV1 s-au presupus a fi mediate indirect prin HSV2, a fost demonstrat in vitro că acyclovirul ar putea avea influență directă asupra reducerii replicării HIV1. [23]

Majoritatea infecțiilor herpetice neonatale rezultă din expunerea fătului la HSV în tractul genital în timpul nașterii, deși infecțiile in utero sau postnatale se pot dezvolta ocazional. [24]. Riscul de transmitere a

infecției la făt este semnificativ mai crescut la femeile cu primoinfecție genitală herpetică în timpul sarcinii (risc de 25-50%), decât la femeile purtătoare de virus, care au dezvoltat o reactivare în ultimul trimestru (risc <1%). Majoritatea infecțiilor genitale herpetice la gravide sunt asimptomatice. [25]

Forme clinice. Herpesul genital este determinat mai frecvent de infecția cu HSV2, infecția cu HSV1 este prezentă în 10-40% din cazuri (în urma unui contact sexual orogenital). Infectarea cu HSV1 a indivizilor purtători de HSV2 este rară, infectarea cu HSV2 în prezența HSV1 este des întâlnită, iar infecția tractului genital cu ambele virusuri este posibilă, fiind descrisă în literatură. [10]. Herpesul genital poate fi primar și recurent.

1. ***Herpesul genital primar.*** Tabloul clinic clasic constă din macule sau papule la nivelul pielii sau mucoaselor, care se dezvoltă în aproximativ 4-7 zile după un contact sexual infectant; acestea progresează în buchete de vezicule [Fig. 1], pustule, ulcere sau eroziuni policiclice [Fig. 2] și pot persista până la 3 săptămâni. [1,28]. Pot fi localizate pe organele genitale [Fig. 3, Fig. 4], fața internă a coapselor, fese, perineu sau zona perianală. [14]. Simptome tipice includ durerea și disuria, iar limfadenopatia și cervicita (la femei), respectiv proctita (la bărbați) sunt manifestări relativ frecvent asociate. [1]. Atât la bărbați, cât și la femei, infecția primară poate fi însoțită de simptome sistemice, precum febra, cefaleea și mialgiile (38% la bărbați, 68% la femei) și poate fi complicată cu meningită și neuropatie autonomă, care poate determina retenție urinară (preponderent în cazul femeilor). [14]

Fig. 1. Herpes genital la bărbat – stadiul cu vezicule buchetate.

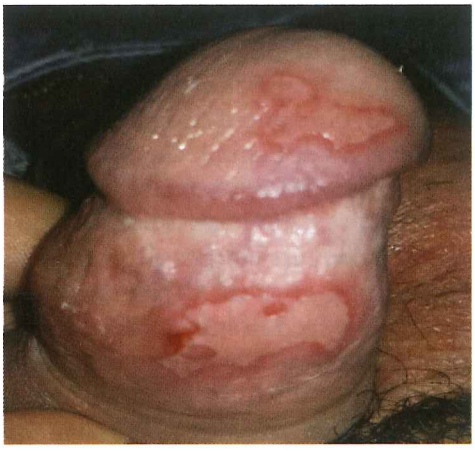


Fig. 2. Herpes genital la bărbat – stadiul cu eroziuni policiclice.

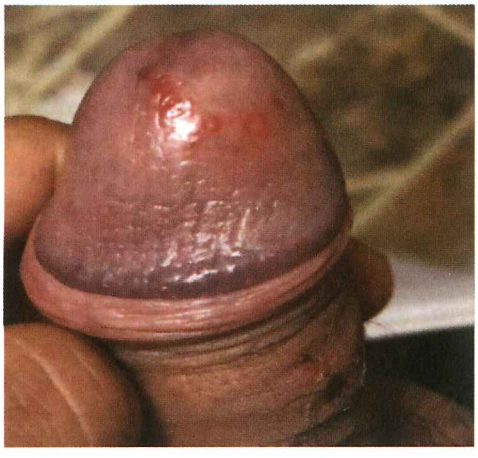


Fig. 3. Herpes genital la bărbat – localizare pe gland penian.

Fig. 4. Herpes genital la bărbat – localizare în jurul meatului urinar.

La gravide, infecția herpetică genitală primară se prezintă cu un tabloul clinic mai sever decât la restul femeilor. În acest caz, vulvovaginita herpetică tinde să disemineze, putând provoca manifestări sistemice – hepatită, encefalită, trombocitopenie, leucopenie și coagulopatie, cu o rată de mortalitate de aproape 50%. Femeile în ultimul trimestru de sarcină au un risc mai mare de diseminare a infecției și de transmitere a HSV la nou-născut. [9,29]

2. ***Herpesul genital recurent.*** Herpesul genital recurent se manifestă patognomonic cu apariții periodice de vezicule buchetate ce se erodează rapid. Majoritatea cazurilor se datorează reactivării infecției cu HSV2, care prezintă un potențial crescut de reactivare. Media anuală este de 5 episoade recurente în cazul HSV2 și de un episod în cazul HSV1. [27,31]. Reactivarea virală este crescută mai ales la persoanele cu o primoinfecție severă (indiferent de administrarea terapiei antivirale). Bărbații cu infecție genitală cu HSV2 au cu 20% mai multe recurențe decât femeile. Rata reactivărilor scade odată cu înaintarea în vârstă. [1,32]

Episoadele recurente de infecție herpetică sunt caracterizate de prezența anticorpilor împotriva aceluiași tip de HSV, iar erupțiile sunt mai blânde (durata de 7-10 zile), cu simptome mai puțin severe decât în cazul primului episod. [33]. Leziunile se pot localiza atât la nivelul organelor genitale [vezi Fig. 5, Fig. 6], cât și în orice zonă de inervație sacrală, inclusiv rectul, fesele [vezi Fig. 7] și coapsele. [34]. Simptomele prodromale (prurit, parestezii, nevralgii) pot anticipa episodul recurent cu câteva ore sau zile. [33]

Herpesul genital și infecția HIV. Manifestările clinice ale infecției HSV la indivizii infectați cu HIV pot fi similare celor întâlnite în cazul persoanelor HIV-seronegative. Cu toate acestea, indivizii HIV-pozitivi au un risc crescut de a dezvolta eroziuni genitale cu durată prelungită [35], de rezistență la acyclovir [36] și manifestări atipice, de tipul leziunilor hipertrofice, hemoragice. [37]. HSV se poate reactiva din ganglionii nervoși și disemina hematogen către organele viscerale (determinând pneumonie, hepatită, pancreatită sau meningită), putând produce chiar și necroză suprarenală. [10]. Riscul acestor complicații crește odată cu scăderea numărului de limfocite CD4; un număr mai mic de 250 de celule/ml se asociază cu un risc crescut de ulcerații genitale și o încărcătură virală HSV2 înaltă în primele 6 luni după începerea tratamentului antiretroviral, după care riscul revine la nivelul bazal. [38]. Unele studii au demonstrat că terapia antiherpetică reduce riscul creșterii încărcăturii virale HSV2 și al eroziunilor genitale după inițierea terapiei antiretrovirale, pe când altele au arătat că încărcătura virală a HSV nu se schimbă semnificativ sub tratamentul antiretroviral. [39]

Complicații:

*1. **Complicații locoregionale și la distanță.*** Pacienții cu herpes genital pot să dezvolte complicații locoregionale de tipul balanitei sau balanopostitei (la bărbați) sau vaginită, respectiv boală inflamatorie pelvină (la femei).

În plus, herpesul genital se poate complica și cu dezvoltarea de leziuni extragenitale, cu localizări cutanate variate (orolabială, fese, regiunea mamară, degete) sau de tipul faringitei herpetice.

Pacienții cu leziuni active de herpes genital prezintă risc crescut de a dezvolta și alte infecții cu transmitere sexuală. De asemenea, leziunile de herpes genital se pot suprainfecta, fie bacterian, fie fungic.

*2. **Infecții oculare.*** Infecțiile oculare sunt de obicei determinate de HSV1, cu excepția nou-născuților, la care predomină HSV2. Manifestarea inițială este o infecție superficială a pleoapelor și conjunctivei (blefaroconjunctivită) sau a suprafeței corneene (ulcere dendritice), însoțită de durere și tulburări de vedere. Afectarea în profunzime a corneei (keratita stromală) sau a uveei anterioare (irita) reprezintă forme mai grave ale bolii, care pot cauza pierderea permanentă a vederii. O complicație rară, dar rapid progresivă, este necroza acută a retinei, ce se poate complica cu detașarea retinei și cecitate. [10]

*3. **Afectare neurologică.*** Manifestările neurologice sunt foarte variate și se caracterizează prin severitate crescută. Meningita herpetică este asociată cu infecția primară genitală cu HSV2, fiind caracterizată de cefalee, febră, redoare cervicală, fotofobie ușoară și pleiocitoză limfocitară în lichidul cefalorahidian, cu posibilă remitere spontană în 2-7 zile. Meningita limfocitară recurentă (meningita Mollaret) poate fi asociată cu reactivarea HSV2, de obicei fără manifestări genitale. [10]. Meningita herpetică trebuie diferențiată de encefalita cu HSV, caracterizată de o morbiditate și mortalitate semnificativ mai înalte și care se manifestă prin alterarea statusului mental, amnezie, schimbări de personalitate, febră, disfazie și convulsii. Mortalitatea în acest caz este de 70%, iar supraviețuitorii pot rămâne cu sechele neurologice severe. [26]. Implicarea nervilor sacrali poate determina disfuncția sistemului nervos vegetativ (hipoestezie, parestezie, dureri pelvine, retenție urinară, constipație) și pleiocitoză în LCR, de obicei cu remiterea în câteva zile a simptomatologiei. În cazuri rare, infecția cu HSV se poate complica cu mielită transversă, sindrom Guillain-Barré sau paralizie Bell. [10]

*4. **Herpes neonatal.*** Deși riscul de transmitere verticală este foarte mic, herpesul genital recurent al gravidei este cauza cea mai frecventă de infecție neonatală, pasajul prin canalul de naștere fiind calea de transmitere cea mai probabilă. [29]. Acest risc poate fi semnificativ redus prin cezariană. [40]. Infecțiile neonatale cu HSV sunt cauzate preponderent de către HSV2 (70-85% din cazuri). [26]

Infecția intrauterină congenitală, de obicei identificată în primele 48 de ore după naștere, este caracterizată prin vezicule sau cicatrice cutanate, leziuni oculare (corioretinită, microftalmie, cataractă), tulburări neurologice (calcificări intracraniene, microcefalie, convulsii, encefalomalacie), retard de creștere și de dezvoltare psihomotorie. Infecția cu HSV dobândită perinatal sau postnatal este împărțită în 3 categorii majore de afectare: *(1)* boală diseminată, cu afectare pulmonară, hepatică, cerebrală și a glandelor suprarenale, ce se poate complica cu coagulare intravasculară și insuficiență respiratorie; erupția veziculară este patognomonică; *(2)* afectarea sistemului nervos central (30% din cazuri), manifestată prin convulsii generalizate, bombarea fontanelelor, letargie, tulburări ale capacității de alimentație și instabilitatea temperaturii corpului; veziculele cutanate asociate se dezvoltă în 60-70% din cazuri; *(3)* afectarea limitată a pielii, ochilor și/sau cavității orale (45% din cazuri de infecție herpetică neonatală), în care 80-85% din pacienții afectați prezintă vezicule la nivelul pielii, importante în identificarea agentului patogen. [14,26]

5. ***Alte complicații.*** Mycosis fungoides, sindromul Sézary, boala Darier, patologiile cutanate buloase (mai ales la pacienții ce urmează terapie imunosupresivă) și arsurile de gradul 2 sau 3 pot fi complicate prin diseminarea cutanată a HSV. [10]

Infecția herpetică recurentă induce deseori episoade de eritem polimorf recurent, reprezentate de leziuni în cocardă diseminate, simetric distribuite la nivelul membrelor și feței, uneori însoțite de afectarea mucoasei bucale, ce se vindecă fără cicatrice. [10]

Evoluție, prognostic. Infecțiile determinate de HSV au o evoluție cronică, caracterizată de remisiuni și recăderi, cu persistență a virusului la nivelul organismului-gazdă de-a lungul întregii vieți, de cele mai multe ori sub o formă dormantă, latentă.

La pacienții imunocompetenți, primoinfecția herpetică are un prognostic excelent, cu vindecare clinică a leziunilor cutaneomucoase în 10-14 zile de la apariția simptomatologiei [11], în timp ce pacienții imunosupresați și nou-născuții se pot prezenta cu forme mai severe de boală, cu o evoluție îndelungată, greu vindecabilă a manifestărilor cutaneomucoase. În plus, aceștia prezintă risc crescut de infecție sistemică, generalizată cu HSV, hepatita fiind cel mai frecvent raportată, urmată de afectarea splenică și pneumonie. Din păcate, diagnosticul afectării viscerale herpetice este pus de cele mai multe ori post-mortem, evoluția acestor cazuri fiind fulminantă. [41]

Anatomie patologică. Citodiagnosticul Tzanck se bazează pe vizualizarea la microscopul optic a preparatelor obținute de la nivelul bazei unei vezicule proaspăt sparte, colorată Giemsa, Papanicolau sau Wright, urmă-

rind prezența modificărilor citopatice induse viral [11], precum a celulelor multinucleate gigante și a celor acantolitice, fiind o metodă ieftină, rapid și ușor realizabilă, dar care nu permite identificarea agentului etiologic (neputând diferența HSV1 de HSV2 sau virusul varicelozosterian – VZV).

1. ***Infecția cutaneomucoasă cu virusurile herpetice.*** Se caracterizează în mod clasic prin modificări care debutează la nivelul keratinocitelor bazale, ajungând ulterior să afecteze întreaga structură a epidermului. În stadiile inițiale ale infecției, se vizualizează nuclei keratinocitari edemațiați – omogeni, de culoare gri-oțel, cu cromatină situată marginal (în colorația hematoxilină-eozină), asociați cu keratinocite necrotice – în număr redus. Ulterior, apare degenerescență semnificativă a keratinocitelor epidermice (de tip vacuolar sau reticular), care determină acantoliză secundară, cu formare de vezicule intraepidermice [42], ce conțin o cantitate crescută de HSV. [15]. Caracteristic infecției virale se observă corpii de incluziune intranucleară (incluziuni Cowdry de tip A), ce reprezintă formațiuni eozinofilice, cu diametru variabil (3-8 μm), înconjurate de un halou clar, vizualizați frecvent la nivelul regiunii centrale a nucleilor rotunzi și măriți de volum la nivelul celulelor vacuolizate. [42]

Modificările dermice sunt reprezentate de prezența unui infiltrat inflamator cu densitate variabilă, alcătuit din limfocite, neutrofile și eozinofile [43], asociat cu modificări vasculare, precum necroză a pereților vasculari, formare de microtrombi, hemoragie subveziculară, incluziuni eozinofilice la nivelul celulelor endoteliale [42] și infiltrat inflamator perivascular, alcătuit din limfocite și plasmocite. [15]. Examenul histopatologic al leziunilor cronice, tardive, este caracterizat la nivel epidermic de necroză și prezența unei cantități abundente de neutrofile, în timp ce la nivelul dermului papilar se vizualizează urme ale celulelor multinucleate acantolitice necrotice cu nuclei gri-oțel, asociate cu prezența unui infiltrat inflamator mixt, dens. [42]

2. ***Leziunile recurente determinate de infecția cu HSV.*** Sunt caracterizate histopatologic de o intensitate mai mică a infiltratului inflamator dermic. [15]

3. ***Herpes incognito.*** Este observat pe biopsia cutaneomucoasă a teritoriului care prezintă numai manifestări prodromale, simptomatice – prezintă la nivelul dermului un infiltrat limfocitar dens, asociat cu necroză la nivelul structurilor anexe, de obicei fiind afectați foliculii piloși. [44]

Diagnostic:

Diagnosticul clinic în cazul infecțiilor determinate de HSV1, respectiv HSV2, bazat pe aspectul caracteristic al leziunilor precedate de prodromul caracteristic, coroborat cu o anamneză riguroasă pentru a de-

termina istoricul afecțiunii prezente și al celor anterioare, se dovedește de cele mai multe ori suficient. Însă, pentru o abordare terapeutică corespunzătoare și pentru instituirea măsurilor de prevenție atât la nivel individual, cât și colectiv, este necesară confirmarea diagnosticului prin metode de laborator.

Diagnosticul de laborator al infecțiilor determinate de virusurile de tip Herpes simplex se poate face cu ajutorul mai multor metode, alegerea metodei de diagnostic paraclinic făcându-se în funcție de tabloul clinic al pacientului. [43]

Metodele de laborator pentru identificarea virusului au o sensibilitate mai mare dacă utilizează mostre celulare de la nivelul leziunilor veziculare (nu ulcerative), de la pacienți imunosupresați și care se prezintă cu primoinfecție herpetică. [45]

Testele de amplificare a acizilor nucleici prin reacția de polimerizare (PCR) – care permit identificarea ADN-ului viral al HSV, dar și genotiparea virală [11] – sunt considerate în prezent standardul de aur pentru diagnosticul infecțiilor herpetice, contribuind la creșterea ratei de detecție virală la nivelul specimenelor cutaneomucoase până la 71%. [2]. Această metodă este de până la patru ori mai sensibilă decât identificarea virală prin culturi [45], fiind în același timp mai specifică și mai rapidă.

Diagnosticul prin culturi virale se bazează pe vizualizarea unor efecte citopatice produse de HSV – prezența celulelor gigante multinucleate, a sincițiilor și a degenerescenței vacuolare – ce apar de obicei la 48-96 de ore de la inoculare (sensibilitatea maximă a detectării este obținută în 2-7 zile). [11]. Riscul obținerii unor rezultate fals negative este crescut dacă mostrele au fost recoltate de la nivelul unor leziuni vechi, crustoase sau recoltarea a fost făcută de la un pacient cu infecție recurentă și nu primoinfecție. Această metodă de diagnostic are o sensibilitate și specificitate inferioare detectării ADN-ului viral prin PCR, fiind rezervată cazurilor în care este necesară determinarea sensibilității la preparatele antivirale.

Citodiagnosticul Tzanck nu se mai numără printre metodele de diagnostic recomandate în prezent, decât în cazurile în care alte metode de diagnostic, mai specifice, nu sunt disponibile. [2]

Biopsia cutaneomucoasă poate, de asemenea, să detecteze modificările degenerative celulare determinate de infecția cu HSV, prin examinarea unui specimen histopatologic prelevat de la nivelul regiunii marginale lezionale. Ca și citodiagnosticul Tzanck însă, nu poate diferenția între herpesvirusuri, fiind indicată pentru confirmarea etiologiei herpetice doar în cazurile ce se prezintă clinic cu leziuni vechi, atipice sau pentru excluderea altor etiologii cu prezentare clinică similară. [11]

Alte metode de detecție a antigenelor virale (precum imunofluorescența directă, determinările imunologice enzimatice) nu mai sunt reco-

mandate decât în cazuri excepționale, în care alte resurse diagnostice nu sunt disponibile. [2]

Metodele serologice de laborator se bazează pe identificarea în serul recoltat de la pacient a anticorpilor specifici de tip IgM, respectiv IgG, îndreptați împotriva HSV1 și HSV2. Testele serologice convenționale care nu pot diferenția între HSV1 și HSV2 au o utilitate limitată, comparativ cu metodele mai noi de diagnostic serologic, care se ghidează după diferențe antigenice de subtip viral, permițând detectarea HSV1 în prezența concomitentă a anticorpilor specifici împotriva HSV2 și invers. [45]

Testele serologice convenționale se efectuează prin recoltarea unei mostre de sânge în două faze evolutive – faza acută și faza de convalescență – la 6-8 săptămâni distanță. [46]. Aceste teste detectează atât anticorpii de fază acută (IgM), cât și pe cei de fază cronică (IgG), însă nu permit diferențierea între anticorpii împotriva HSV1, respectiv HSV2. [Tabelul I]. [11]

TABELUL I Interpretarea testelor serologice convenționale în infecțiile cu HSV

Anticorpi anti-HSV (1+2)	Primoinfecție		Infecție recurentă	
	Ser acut	Ser convalescent	Ser acut	Ser convalescent
IgM	-	+	+	-
IgG	-	↑ × 4 titru	+	↑ titru

Testele serologice specifice tipului de HSV sunt teste de tip ELISA și au fost dezvoltate bazându-se pe prezența unor proteine structurale (glicoproteina G1 la nivelul HSV1, respectiv glicoproteina G2 la nivelul HSV2), care determină răspunsuri imunologice specifice tipului de HSV implicat [47], fiind capabile să inducă anticorpi specifici de tip IgG. Avantajele acestor teste serologice sunt reprezentate de rapiditate, costuri accesibile și disponibilitatea comercială a acestora, în timp ce riscul obținerii unor rezultate fals negative (prin potențialul cross-reactivității dintre cele două glicoproteine determinat de o similitudine secvențială de 38%, dar și în primoinfecții din cauza apariției mai tardive a anticorpilor de tip IgG) reprezintă principalul dezavantaj. [48]

În cazul obținerii unui rezultat fals negativ asociat unui context de suspiciune clinică ridicată, se recomandă repetarea ulterioară a serologiei. Riscul obținerii unor rezultate fals pozitive, indiferent de testul serologic aplicat, este posibil în cadrul testării populațiilor la risc scăzut. Astfel, confirmarea diagnosticului în aceste cazuri se poate face prin tehnica Western blot, utilă pentru diagnosticul epidemiologic al infecției cu HSV. Sunt identificați anticorpi îndreptați împotriva unor proteine virale în vederea diferențierii celor două tipuri de HSV. [11]

Testele serologice de diagnostic pentru herpesul genital sunt recomandate în cazurile în care tehnicile de identificare a virusului nu pot fi efectuate sau nu au valoare diagnostică (pacienți asimptomatici, leziuni în curs de vindecare sau infecții recurente). [11]. Ele sunt rezervate următoarelor situații concrete: istoric de afecțiune genitală atipică/recurentă, la care metodele de detecție virală directă au avut rezultate negative; primoinfecție herpetică genitală în vederea ghidării tratamentului; partenerii sexuali ai pacienților cu infecție herpetică genitală; femeile gravide asimptomatice cu parteneri cu istoric de herpes genital. [2]

Diagnostic diferențial. ***Diagnosticul diferențial al herpesului genital*** [Tabelul II, Tabelul III] nu poate fi făcut cu exactitate doar pe baza examenului clinic, deoarece o multitudine de afecțiuni atât infecțioase, cât și inflamatorii se pot prezenta cu eroziuni și/sau ulcerații ale mucoasei genitale. În vederea stabilirii cu exactitate a etiologiei herpetice, este necesară efectuarea testelor de laborator care vizează identificarea HSV.

TABELUL II Diagnosticul diferențial al herpesului genital – cauze noninfecțioase

Afecțiuni inflamatorii/ imun-mediate	Afecțiuni buloase	Altele
– boala Behçet – lichenul scleroatrofic – dermatita atopică	– pemfigoidul bulos – pemfigusul vulgar – pyoderma gangrenosum – sindromul Stevens-Johnson/ epidermoliza toxică necrolitică	– traumatisme – postmedicamentos – aftoză idiopatică/reactivă – tumori

TABELUL III Diagnosticul diferențial al herpesului genital – cauze infecțioase

Infecții cu transmitere sexuală	Alte afecțiuni de etiologie infecțioasă
– șancrul sifilitic – șancroidul – granulomul inghinal (donovanoza) – HIV – lymphogranuloma venereum	– infecția cu virusul Epstein-Barr (EBV) – infecția cu Cytomegalovirus (CMV) – boala mână-gură-picior

Diagnosticul diferențial al herpesului neonatal. Diagnosticul diferențial al herpesului neonatal cuprinde afecțiuni atât de etiologie infecțioasă, cât și noninfecțioasă, cu răsunet atât tegumentar, ocular sau la nivelul sistemului nervos central [Tabelul IV] [49]:

TABELUL IV Diagnosticul diferențial al herpesului neonatal

Herpes neonatal cutanat	Herpes neonatal ocular	Herpes neonatal cu afectarea SNC
– erythema toxicum neonatorum – melanoza pustuloasă neonatală – bule de sucțiune – candidoza superficială – infecția stafilocicică	– conjunctivita virală (adenovirus, enterovirus) – conjunctivita bacteriană (C. trachomatis, N. gonorrhoeae) – traumatismul conjunctival	– meningita bacteriană – meningoencefalita virală (enterovirus, parvovirus) – traumatisme – anoxie – hemoragie – hipoglicemie – sindroame metabolice congenitale

Tratament:

Principii de tratament în infecția cu virusul Herpes simplex. Ținând cont de evoluția cronică a infecției determinate de HSV, dar și de potențialul contagios al acesteia, obiectivele tratamentului în infecția herpetică sunt reprezentate de ameliorarea simptomatologiei, prevenția complicațiilor, limitarea frecvenței recurențelor și prevenția transmiterii în populație.

Tratamentul se face cu agenți terapeutici cu acțiune antivirală, ce se pot administra topic sau sistemic (per os, respectiv intravenos) și acționează prin inhibarea replicării virale și limitarea afectării cutaneomucoase și sistemice, având efect asupra evoluției naturale a acestei infecții virale și nu efect de tip curativ.

Alegerea tipului de preparat antiviral se face în funcție de tipul și localizarea infecției, însă, în majoritatea cazurilor, se asociază tratamentele topice cu cele sistemice. Astfel, terapia sistemică este recomandată în cazurile de infecție virală cu localizare mai puțin accesibilă preparatelor topice (ex.: regiunea internă a organelor genitale) și în cazuri de o severitate crescută, cu potențial de diseminare sistemică sau chiar potențial fatal (herpes ocular, encefalită herpetică, herpes neonatal sau la pacienți imunosupresați). [1]. Pentru înregistrarea unei eficiențe terapeutice cât mai mari, dar și o limitare a frecvenței episoadelor recurente, terapia antivirală trebuie instituită în mod ideal din faza prodromală sau în primele 48-72 de ore de la debutul simptomatologiei, interval de timp ce corespunde replicării virale. [50]

Antivirale topice. Utilizarea acestora ca monoterapie în infecția herpetică nu este foarte eficientă [51], de aceea se recomandă asocierea tratamentului sistemic cu antivrale cu acțiune pe HSV. Unii autori recomandă și asocierea unor preparate topice cu corticosteroizi, aceste recomandări bazându-se pe faptul că antiviralele topice nu au efect la nivel de răspuns imun și al cascadei inflamatorii asociate, așa cum dermatocorticoizii pot limita semnificativ răspunsul de tip inflamator. Astfel, s-a demonstrat că administrarea unor preparate topice ce conțin atât antivirale, cât și cor-

ticosteroizi contribuie la limitarea recurențelor infecțiilor herpetice, atât la pacienții imunocompetenți, cât și la cei imunosupresați. [52]. De asemenea, tratamentul combinat se asociază cu o frecvență mai redusă a reacțiilor adverse, comparativ cu monoterapia, însă nu are efecte asupra timpului de vindecare clinică. [51]

Acyclovir cremă/unguent 5% – analog nucelozidic aciclic al guanozinei, care acționează prin inhibarea specifică a polimerazei ADN a herpesvirusurilor, selectivitatea fiind asigurată de capacitatea exclusivă a virusurilor herpetice de a coda o kinază timidinică ce poate induce fosforilarea acyclovirului la stadiul de monofosfat, care este convertit apoi la forma activă (trifosfat) de către enzimele celulare, aceasta fiind forma sub care persistă la nivelul celulelor infectate timp de mai multe ore. [53]. Principalul dezavantaj îl reprezintă timpul de înjumătățire scăzut, ceea ce duce la necesitatea aplicării frecvente a preparatelor și o complianță scăzută la tratament a pacienților.

Penciclovir cremă/unguent 1% – analog nucleozidic aciclic de generație mai nouă, cu mecanism de acțiune similar cu acyclovirul [11], dar care este un preparat mai stabil, cu timp de înjumătățire in vitro mai mare (10-20 de ore) comparativ cu acyclovirul (0,7-1 oră) [54], ceea ce îi conferă avantajul posibilității unei administrări mai rare, asociată cu o complianță crescută. În plus, penciclovirul s-a dovedit a fi superior acyclovirului și în ceea ce privește timpul necesar vindecării clinice a leziunilor și managementul durerii asociate. De asemenea, comparativ cu acyclovirul, au fost observate rezultate clinice și la pacienții care au inițiat tratamentul mai tardiv în cursul evoluției clinice. [55]

Docosanol cremă 10% – preparat topic cu acțiune antivirală, cu mecanism de acțiune diferit de al analogilor nucleozidici, incomplet elucidat, dar care este bazat pe interferențe la nivelul mai multor etape ale replicării virale (fuziunea virală, migrarea transmembranară și penetrarea citoplasmatică, migrarea la nivelul nucleului celulelor țintă). Datorită mecanismului de acțiune diferit, se poate utilza în cazurile cu tulpini de HSV rezistente la acyclovir. [56]

Alte preparate topice sunt reprezentate de badijonările cu soluții antiseptice (pentru adulți se recomandă soluție Castellani sau violet de gențiană, iar pentru copii albastru de metilen). Sulfatul de zinc aplicat topic este eficient în infecțiile cu HSV ca inhibitor al ADN polimerazei virale. Preparatele topice cu anestezice locale (anestezină, lidocaină, difenhidramină) sunt ulile în ameliorarea simptomatologiei dureroase locale.

Antivirale sistemice. Acyclovir – disponibil pentru administrare sistemică sub formă de comprimate de 200 și 400 mg, suspensie orală 200 mg/5 ml, pulbere pentru soluție injectabilă 250 mg/fl.

Valacyclovir – prodrog de tip valină al acyclovirului, cu o biodisponibilitate mai bună comparativ cu acyclovirul, cu absorbție rapidă la nivelul tractului gastrointestinal imediat după administrare și care se transformă în compusul activ și în valină cu ajutorul esterazelor de la nivelul sistemului gastrointestinal. [57]. Odată transformat în molecula activă, acționează identic cu acyclovirul, prin inhibarea polimerazei ADN-ului viral. Avantajul față de acyclovir este reprezentat de biodisponibilitatea mai mare a moleculei, ceea ce determină adoptarea unui regim terapeutic mai facil, având în același timp eficacitate și tolerabilitate bune. [57]. Este disponibil sub formă de comprimate de 500 mg.

Famciclovir – prodrog de tip diacetil ester al penciclovirului, care este convertit în molecula activă imediat după ingestie la nivelul tractului gastrointestinal, având același mecanism de acțiune ca al acyclovirului. Are, ca și valacyclovirul, o biodisponibilitate mai mare la nivel plasmatic, reprezentând o alternativă terapeutică de luat în calcul, fiind disponibil sub formă de comprimate de 500 mg.

Foscarnet – analog pirofosfat cu acțiune antivirală determinată de inhibarea polimerazelor virale, inhibare care nu este dependentă de mecanismul de fosforilare a compușilor. [58]. Este disponibil sub formă de administrare intravenoasă, fiind rezervat cazurilor de infecții herpetice rezistente la acyclovir, care se întâlnesc de obicei în rândul pacienților imunosupresați.

Cidofovir – analog nucleotidic aciclic cu spectru larg de acțiune pe o multitudine de virursuri ADN [59], ce are același mecanism de acțiune ca și acyclovirul. Este nefrotoxic și rezervat cazurilor de infecții cu HSV rezistente la acyclovir și foscarnet, fiind disponibil atât sub formă injectabilă, cât și topic – gel 1%. [11]

Abordările terapeutice atât în cazul primoinfecției, cât și infecțiilor recurente herpetice genitale necesită abordare simptomatică, adjuvantă și antivirală (topică și sistemică). [Tabelul V]

Tratamentul herpesului genital la femeile însărcinate. Are la bază diferențierea dintre infecția primară și cea recurentă, având în vedere că implicațiile materno-fetale diferă în funcție de tipul infecției. [Tabelul VI]. Se recomandă evaluarea precoce în timpul sarcinii a femeilor cu istoric de infecții herpetice genitale recurente. În cazul în care gravida prezintă simptomatologie prodromală sau leziuni genitale sugestive pentru infecția genitală cu HSV, se recomandă nașterea prin cezariană. Terapia antivirală cu acyclovir sau valacyclovir se face la gravidele cu istoric de infecție genitală recurentă începând cu săptămâna 36 de sarcină. [60]

TABELUL V Tratamentul infecției herpetice genitale la pacienții imunocompetenți

Tratament	Primoinfecție genitală	Infecție genitală recurentă
Simptomatic	Topice (gel/unguent) cu anestezice locale (lidocaină, lignocaină; NU benzocaină) [2]	Topice (gel/unguent) cu anestezice locale (lidocaină, lignocaină; NU benzocaină) [2]
Adjuvant	Toaletă locală cu ser fiziologic [2] Utilizare lenjerie intimă din bumbac [11]	Igienă locală cu ser fiziologic Vaselină topic [2]
Antiviral topic	Nu este recomandat: eficiență mică, rezistență	Nu este recomandat (la fel ca în cazul primoinfecțiilor)
Antiviral sistemic	Acyclovir 400 mg × 3/zi, 5-10 zile Acyclovir 200 mg × 5/zi, 5-10 zile Valacyclovir 500 mg × 2/zi, 5-10 zile Famciclovir 250 mg × 3/zi, 5-10 zile *Oral:* ↓ severitatea și durata episodului *Intravenos:* imposibilitatea efectuării tratamentului p.o.	***Tratament antiviral episodic:*** *Cure scurte:* Acyclovir 800 mg × 3/zi, 2 zile Valacyclovir 500 mg × 2/zi, 3 zile Famciclovir 1 g × 2/zi, 1 zi *Cure mai lungi* (până la 5 zile) Acyclovir 400 mg × 3/zi, 3-5 zile Acyclovir 200 mg × 5/zi Valacyclovir 500 mg × 2/zi Famciclovir 125 mg × 2/zi ***Terapie supresoare (↓ rata recurențelor):*** *Doze recomandate* (durată – 5 zile): Acyclovir 400 mg × 2/zi (indiferent de frecvența recurențelor) Valacyclovir 500 mg/zi (<10 recurențe/an) Valacyclovir 1 g/zi (>10 recurențe/an) *Doze alternative* (pacienți neresponsivi): Acyclovir 400 mg × 3/zi Valacyclovir 250 mg × 2/zi Valacyclovir 500 mg × 2/zi Acyclovir 200 mg × 4/zi [2]

Tratamentul infecției herpetice la nou-născut. Se face empiric la toți nou-născuții la care se suspectează infecția. Se recomandă Acyclovir intravenos 60 mg/kg corp/zi, în 3 doze/zi, timp de 14 zile (pentru afectarea cutaneomucoasă și oculară) și timp de 21 de zile (pentru afectarea diseminată și a sistemului nervos central). În caz de afectare SNC, se recomandă repetarea PCR din LCR pentru detectarea HSV către sfârșitul terapiei. După terminarea terapiei parenterale, se recomandă administrarea unei cure supresoare cu acyclovir per os – 300 mg/m^2/doză × 3/zi, 6 luni. Monitorizarea neutrofilelor trebuie să fie făcută de două ori pe săptămână în timpul terapiei parenterale, iar în timpul terapiei supresoare, cu administrare per os – în a doua și a patra săptămână de terapie, iar apoi lunar. [61]

TABELUL VI Tratamentul herpesului genital la femeia gravidă

Abordare terapeutică	Primoinfecție genitală herpetică la gravide	Infecție genitală recurentă la gravide
Antivirale	Acyclovir – profil de siguranță bun Inclusiv în primul trimestru Indicat în cazul simptomatologiei severe materne	***Terapie supresoare:*** Acyclovir 400 mg × /zi Acyclovir 200 mg × /zi Valacyclovir 500 mg × /zi *Mențiuni:* Începând cu săptămâna 36 de sarcină (individualizarea terapiei se face în funcție de severitate sau de evoluția sarcinii) Indicat la gravidele cu infecții recurente pe parcursul sarcinii
Tip de naștere	Infecție cu HSV în trimestrul III: cezariană electivă	Prodrom sau leziune herpetică* la momentul travaliului: cezariană * chiar dacă leziunile se află în regiuni perigenitale (fese sau coapse)
Situații particulare	***Nou-născut:*** Culturi HSV imediat după naștere Urmărire semne de infecție cu HSV	***Ruptură prematură de membrane:*** Terapie antivirală supresoare până la naștere
Post-partum	Leziuni de HSV ce apar la mamă – igienă adecvată, precauții pentru limitarea contactului cu nou-născutul Alăptarea este contraindicată doar dacă mama are leziuni active la nivelul glandelor mamare	

TABELUL VII Tratamentul infecțiilor herpetice genitale la pacienții imunosupresați [2]

Tratament	Herpes genital	
	Primoinfecție	**Infecție recurentă**
Topic	***În caz de leziuni accesibile la tratament:*** Acyclovir cremă 5% × 5/zi, 7 zile ***Rezistență la Acyclovir:*** Foscarnet cremă 1% Cidofovir gel 1% Imiquimod cremă × 3/săptămână	
Sistemic	Acyclovir 400 mg × 5/zi, 7-10 zile Valacyclovir 500-1000 mg × 2/zi, 10 zile Famciclovir 250-500 mg × 3/zi, 10 zile* * Durata tratamentului este de minim 10 zile sau până la reepitelizarea leziunilor ***Afectare fulminantă:*** Acyclovir i.v. 5-10 mg/kg corp × 3/zi, 2-7 zile sau până la îmbunătățire clinică *Apoi* Antivirale p.o. (până la completarea celor 10 zile)	***Terapie episodică:*** *Pacienți fără eșec imun:* Doze standard 5 zile *Afecțiune mai avansată:* Doze duble >5 zile ***Terapie supresoare:*** Acyclovir p.o. 400 mg × 2-3/zi Valacyclovir p.o. 500 mg × 2/zi *Dacă nu se obțin rezultate:* Famciclovir 500 mg p.o. × 2/zi
	Leziuni noi după 3-5 zile de tratament → mărire doze: Acyclovir 800 mg × 5/zi Valacyclovir 1 g × 2/zi Famciclovir 750 mg × 2/zi	
	Rezistență la Acyclovir: Foscarnet i.v. 40 mg/kg corp × 3/zi Cidofovir p.e.v. 5 mg/kg corp/săptămână + Probenecid p.o.	

Tratamentul infecției herpetice genitale la pacienții imunosupresați. Este mai dificil din cauza ratei mari de rezistență a HSV la această populație de pacienți, în special la cei cu coinfecție HIV-HSV. Schemele de tratament ale infecției herpetice la pacienții care asociază variate cauze de imunosupresie [Tabelul VII] diferă de cele utilizate la pacienții imunocompetenți.

Rezistența la antivirale a HSV. Este o problemă în continuă creștere, în special la pacienții care asociază diverse cauze de imunosupresie sau după perioade prelungite de tratament. Acest fenomen poate determina apariția unor tipuri clinice de infecții herpetice genitale cu evoluție mai îndelungată și severitate crescută. [62]

De aceea, dezvoltarea unor noi strategii de abordare terapeutică în infecțiile herpetice este imperios necesară.

Prevenție. Prevenția infecțiilor determinate de HSV se poate dovedi a fi dificilă, din cauza prezenței ubicuitare a virusului, dar și a procentului relativ crescut de pacienți cu replicare virală subclinică, asimptomatică. Măsurile generale de prevenție implică educația pacientului privind simptomatologia prodromală, cronicitatea bolii și modalitățile de transmitere, dar și măsuri privind evitarea factorilor cu potențial declanșator. Măsurile de prevenție a infecției herpetice trebuie să fie implementate cu precădere în cadrul populațiilor la risc crescut de a dezvolta infecții diseminate, sistemice, severe (precum pacienții imunosupresați sau nou-născuții).

Prevenția individuală a infecției genitale herpetice. Se recomandă abstinența sexuală la pacienții cu simptomatologie prodromală sau leziuni active. [63]. Utilizarea prezervativelor poate contribui la reducerea transmiterii HSV genital către un partener neinfectat cu până la 96% și reprezintă cea mai eficientă metodă de prevenție a transmiterii de la bărbați la femei; se recomandă a fi utilizate la pacienții cu ulcerații genitale recurente în absența leziunilor active și la cei fără simptomatologie, dar cu serologie pozitivă [63], cu mențiunea că există totuși posibilitatea transmiterii genitale a virusului prin contactul cu mucoasa neprotejată de prezervativ la nivelul căreia replicarea virală poate fi activă.

Prevenția infecției herpetice la nou-născut. Este foare importantă, deoarece acest tip de infecție virală neonatală se asociază cu o mortalitate și morbiditate crescute, putând fi dobândită atât in utero, cât și în timpul travaliului sau postnatal. [64]. În cazul nou-născuților din mame cu istoric de herpes genital sau cu herpes genital activ, nașterea prin cezariană scade riscul transmiterii infecției herpetice de la mamă la nou-născut, dar nu îl previne în totalitate, fiind recomandată la gravidele ce au simptomatologie prodromală sau leziuni genitale active la momentul declanșării

travaliului. Terapia antivirală sistemică cu acyclovir sau valacyclovir începând cu vârsta gestațională de 36 de săptămâni scade riscul prezenței leziunilor active la momentul nașterii, determinând astfel și scăderea necesității nașterii prin cezariană.

Prevenția infecției herpetice genitale a gravidei în timpul sarcinii se face cu ajutorul serologiei de screening al acesteia la vârsta gestațională de 24-28 de săptămâni și a cuplului la vârsta gestațională de 14-18 săptămâni, cu consiliere adaptată rezultatelor serologiei. În cazul imposibilității efectuării testelor serologice, se recomandă abstinența sexuală (oroanogenitală) a gravidei în timpul trimestrului trei de sarcină.

Profilaxia infecției herpetice genitale la pacienții imunosupresați. Este un aspect foarte important de luat în calcul la această populație, întrucât asociază mortalitate și morbiditate semnificative. Profilaxia herpesului anogenital la pacienții cu coinfecție HIV se face cu famciclovir 500 mg × 2/zi, 8 săptămâni. [65]

Prevenția colectivă a infecției genitale herpetice. Managementul partenerilor pacienților diagnosticați cu infecție genitală herpetică reprezintă o etapă importantă în prevenția colectivă a acestei infecții. Astfel, testarea serologică cu teste specifice de tip viral a partenerilor asimptomatici ai pacienților cu herpes genital ajută la determinarea riscului transmiterii [66], iar limitarea numărului de parteneri sexuali contribuie la scăderea ratei de transmitere a herpesului genital în populația generală.

Perspective terapeutice. Au fost făcute progrese în ceea ce privește patogenia infecțiilor determinate de HSV prin intermediul unei înțelegeri mai aprofundate a funcțiilor unor gene și proteine virale, a frecvenței reactivărilor infecțiilor, dar și a mecanismelor de apărare imunologică a gazdelor [67], ceea ce poate contribui semnificativ la dezvoltarea unor noi molecule cu potențial terapeutic sau profilactic.

Rezistența la antiviralele deja aprobate și implementate în tratamentul infecțiilor herpetice, întâlnită în special la pacienții care asociază diverse cauze de imunosupresie, subliniază necesitatea dezvoltării unor noi molecule de tratament. Printre moleculele noi aflate în studiu, cu proprietăți antivirale și acțiune împotriva HSV, se numără:

Brincidofovirul este un agent terapeutic cu acțiune antivirală împotriva tuturor herpesvirusurilor, fiind un fosfonat nucleotidic aciclic lipidic ce are aceeași activitate antivirală in vitro ca și cidofovirul, dar care determină un nivel intracelular de peste 100 de ori mai mare de cidofovir fosfat, comparativ cu cidofovirul, ceea ce duce la creșterea activității antivirale cu până la 1 000 de ori față de cea exprimată de cidofovir și foscarnet.

Valomaciclovirul este un prodrog de tip diester al unui analog aciclic de guanozină care, odată captat la nivel celular, este supus procesului de fosforilare de către timidin kinază și are acțiune împotriva HSV1, HSV2, VZV și EBV (virusl Epstein-Barr); într-un studiu de fază IIb utilizat în tratamentul zosterului, a demonstrat un profil de toleranță bun și eficiență similară valacyclovirului, dar și o cross-reactivitate cu acyclovirul în ceea ce privește dezvoltarea rezistenței.

Pritelivirul este o moleculă ce țintește complexul helicază-primază al HSV, cu eficacitate superioară acyclovirului, având potențial de a fi utilizat în cazurile de infecții herpetice rezistente la acyclovir (datorită mecanismului de acțiune diferit) și posibilitatea administrării unei doze zilnice unice.

Amenamevirul este o moleculă cu același mecanism de acțiune ca și pritelivirul, cu acțiune împotriva HSV și VZV. [68]

În ceea ce privește profilaxia infecțiilor herpetice genitale, sunt în dezvoltare vaccinuri cu scop profilactic și terapeutic ce țintesc infecțiile cu HSV2, dar cu potențial de acțiune și pe infecțiile cu HSV1, ținând cont de omologia structurală între cele două tipuri virale. [69]. De exemplu, GEN-003 (un vaccin terapeutic cu acțiune pe HSV2, care conține o mutație de tip deleție transmembranară a glicoproteinei D, asociată cu un fragment din proteina celulară 4 infectată cu HSV) a fost demonstrat ca având un profil de siguranță acceptabil, determinând diminuarea replicării virale și a frecvenței dezvoltării leziunilor genitale, dar și o stimulare a răspunsurilor imune celulare și umorale împotriva HSV2. Sunt necesare studii suplimentare în vederea stabilirii dozei optime și a persistenței efectului. [69,70,71,72]

Cazuri clinice din cazuistica personală

CAZ 1: TIPIC [Fig. 5]:

Pacient în vârstă de 35 de ani, fără antecedente personale patologice, s-a prezentat pentru apariția unor eroziuni multiple, eritematoase, unele cu contur policiclic, cu diametre variabile între 0,5-3 cm, localizate la nivelul glandului penian, asociate cu senzație de durere locală și disurie, în evoluție de 6 zile, după un contact sexual infectant în urmă cu 2 săptămâni. S-a efectuat tratament topic cu antiseptice, acyclovir cremă × 5 aplicații/zi, și sistemic cu valacyclovir 500 mg × 2/zi, 5 zile. Controlul dermatologic la 14 zile nu a mai identificat leziuni peniene.

Fig. 5. Herpes genital la bărbat – infecție recurentă.

CAZ 2: ATIPIC [Fig. 6]:

Fig. 6. Herpes genital la bărbat – infecție recurentă.

Pacient în vârstă de 70 de ani, s-a prezentat pentru apariția unor eroziuni multiple, eritematoase, unele cu contur policiclic, cu diametre variabile între 1,5-2 cm, localizate la nivelul glandului penian, asociate cu

disurie, în evoluție de aproximativ 2 săptămâni. Pacientul a negat orice posibil contact sexual infectant. Având în vedere vârsta pacientului, s-a pus problema unui diagnostic diferențial cu alte cauze noninfecțioase de eroziuni genitale, însă analizele de laborator au identificat Ac anti-HSV 1+2, IgM pozitivi. S-a instituit tratament topic cu antiseptice – soluție Castellani, acyclovir cremă × 5 aplicații/zi, și sistemic, cu valacyclovir 500 mg × 2/zi, 5 zile, însă la controlul dermatologic efectuat la 14 zile s-a constatat prezența mai multor eroziuni. Astfel, s-a reinstituit tratamentul sistemic cu valacyclovir 500 mg × 2/zi, 5 zile. La controlul ulterior efectuat la 14 zile de la a doua cură terapeutică nu s-au mai identificat leziuni genitale.

CAZ 3: COMPLICAT [Fig. 7]:

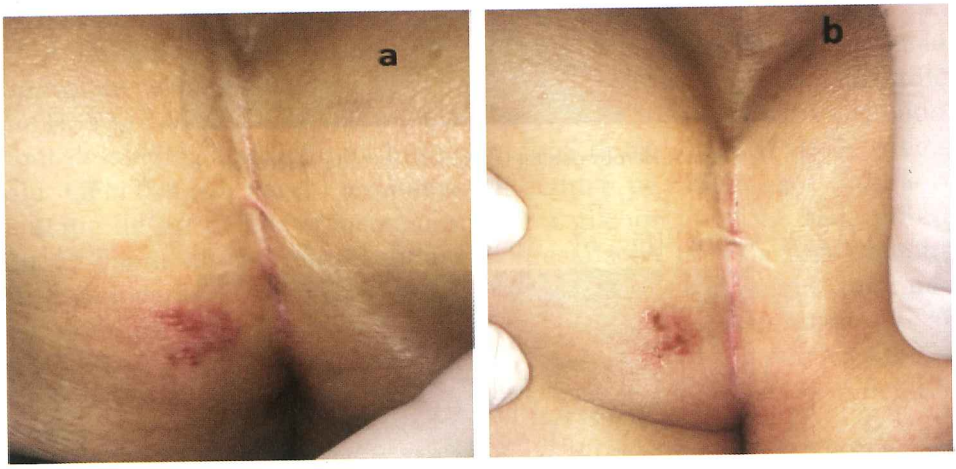


Fig. 7. Herpes cu localizare fesieră (manifestare extragenitală după herpes genital remis) – stadiul de boală propriu-zisă; *a)* vezicule; *b)* cruste.

Pacientă în vârstă de 79 de ani, s-a prezentat pentru erupție alcătuită din vezicule distribuite în buchet, situate pe un fond de tegument eritematos *(a)*, asociate cu senzație locală de arsură și disconfort, localizate la nivelul fesei stângi, în evoluție de 3 zile. Pacienta a prezentat anterior herpes genital, tratat și remis în urmă cu 7 zile înaintea prezentării. S-a inițiat tratament topic cu acyclovir cremă 5 aplicații/zi și sistemic cu valacyclovir 500 mg × 2/zi, 5 zile. La controlul dermatologic efectuat la 5 zile, s-au observat dispariția veziculelor și prezența unor cruste hematice și scuame situate pe un fond de tegument eritematos *(b)*, iar la controlul efectuat la 14 zile s-a decelat prezența unei macule hiperpigmentare postinflamatorii.

BIBLIOGRAFIE

1. Sauerbrei A., Herpes genitalis: Diagnosis, treatment and prevention. Geburtshilfe Frauenheilkunde 2016 Dec;76(12):1310-7.
2. Patel R., Kennedy O.J, Clarke E., Geretti A., Nilsen A., Lautenschlager S., Green J., Donders G., van der Meijden W., Gomberg M., Moi H., 2017 European guidelines for the management of genital herpes. Int J STD&AIDS 2017 Dec;28(14):1366-79.
3. Beauman J.G., Genital herpes: a review. Am Fam Physician 2005 Oct;72(8):1527-34.
4. Johnston C., Corey L., Current concepts for genital herpes simplex virus infection: diagnostics and pathogenesis of genital tract shedding. Clin Microbiol Rev 2016 Jan 1;29(1):149-61.
5. Whitley R., Baines J., Clinical management of herpes simplex virus infections: past, present, and future. F1000Res 2018;7.
6. http://www.austincc.edu/microbio/2704y/HSV.htm.
7. Hutfield D.C., History of herpes genitalis. Br J Vener Dis 1966 Dec;42(4):263.
8. Bradshaw M.J., Venkatesan A., Herpes simplex virus-1 encephalitis in adults: pathophysiology, diagnosis, and management. Neurotherapeutics 2016 Jul 1;13(3):493-508.
9. Sauerbrei A., Optimal management of genital herpes: current perspectives. Infect Drug Resist 2016;9:129.
10. Marques A., Cohen J., Herpes simplex. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 8th ed., p. 2367-2382.
11. Fatahzadeh M., Schwartz R.A., Human herpes simplex virus infections: epidemiology, pathogenesis, symptomatology, diagnosis, and management. J Am Acad Dermatol 2007 Nov 1;57(5):737-63.
12. Aramă V., Streinu-Cercel A., Vlădăreanu R., Mihai C., Mihăilescu R., Rankin J., Goschin S., Filipescu A., Rafila A., Aramă S., Hristea A., Type-specific herpes simplex virus-1 and herpes simplex virus-2 seroprevalence in Romania: comparison of prevalence and risk factors in women and men. Int J Infect Dis 2010 Sep 1;14:e25-31.
13. Jonsson M.K., Wahren B., Sexually transmitted herpes simplex viruses. Scand J Infect Dis 2004 Feb 1;36(2):93-101.
14. Anzivino E., Fioriti D., Mischitelli M., Bellizzi A., Barucca V., Chiarini F., Pietropaolo V., Herpes simplex virus infection in pregnancy and in neonate: status of art of epidemiology, diagnosis, therapy and prevention. Virology J 2009 Dec;6(1):40.
15. Madkan V., Sra K., Brantley J., Carrasco D., Mendoza N., Tyring S.K., Human herpesviruses. In Bolognia J.L., Jorizzo J.L., Rapini R.P. (eds.), Dermatology, 2nd ed. Elsevier, 2008, p. 1202-1203.
16. Whitley R.J., Roizman B., Herpes simplex virus infections. Lancet 2001 May 12;357(9267):1513-8.
17. Sciubba J.J., Herpes simplex and aphthous ulcerations: presentation, diagnosis and management – an update. Gen Dent 2003;51(6):510-6.
18. Norval M., Herpes simplex virus, sunlight and immunosuppression. Rev Med Microbiol 1992;3:227-34.
19. Kennedy P.G., Rovnak J., Badani H., sCohrs R.J., A comparison of herpes simplex virus type 1 and varicella-zoster virus latency and reactivation. J Gen Virol 2015 Jul 1;96(7):1581-602.
20. Paz-Bailey G., Ramaswamy M., Hawkes S.J., Geretti A.M., Herpes simplex virus type 2: epidemiology and management options in developing countries. Postgrad Med J 2008 Jun 1;84(992):299-306.
21. Freeman E.E., Weiss H.A., Glynn J.R., Cross P.L., Whitworth J.A., Hayes R.J., Herpes simplex virus 2 infection increases HIV acquisition in men and women: systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. Aids 2006 Jan 2;20(1):73-83.
22. Celum C., Wald A., Lingappa J.R., Magaret A.S., Wang R.S., Mugo N., Mujugira A., Baeten J.M., Mullins J.I., Hughes J.P., Bukusi E.A., Acyclovir and transmission of HIV-1 from persons infected with HIV-1 and HSV2. N Engl J Med 2010 Feb 4;362(5):427-39.
23. Lisco A., Vanpouille C., Tchesnokov E.P., Grivel J.C., Biancotto A., Brichacek B., Elliott J., Fromentin E., Shattock R., Anton P., Gorelick R., Acyclovir is activated into a HIV-1 reverse transcriptase inhibitor in herpesvirus-infected human tissues. Cell Host&Microbe 2008 Sep 11;4(3):260-70.
24. Brown Z.A., Selke S., Zeh J., Kopelman J., Maslow A., Ashley R.L., Watts D.H., Berry S., Herd M., Corey L., The acquisition of herpes simplex virus during pregnancy. N Engl J Med 1997 Aug 21;337(8):509-16.
25. Corey L., Wald A., Maternal and neonatal herpes simplex virus infections. N Engl J Med 2009 Oct 1;361(14):1376-85.

26. Ruderfer D., Krilov L.R., Herpes simplex viruses 1 and 2. Pediatr Rev 2015 Feb;36(2):86-90.
27. Cusini M., Ghislanzoni M., The importance of diagnosing genital herpes. J Antimicrob Chemother 2001 Feb 1;47(Suppl. 1):9-16.
28. Forsea D., Popescu R., Popescu C.M., Infecții virale: Herpes simplex. În Forsea D., Popescu R., Popescu C.M. (red.), Compendiu de dermatologie și venerologie. Edit. Tehnică, București, 1997, p. 42-47.
29. Sauerbrei A., Wutzler P., Herpes simplex and varicella-zoster virus infections during pregnancy: current concepts of prevention, diagnosis and therapy. Part 2: Varicella-zoster virus infections. Med Microbiol Immunol 2007 Jun 1;196(2):95-102.
30. Benedetti J.K., Zeh J., Corey L., Clinical reactivation of genital herpes simplex virus infection decreases in frequency over time. Ann Intern Med 1999 Jul 6;131(1):14-20.
31. Whitley R.J., Herpes simplex viruses. In Fields Virology, 3rd ed. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1996, p. 2297-2342.
32. Benedetti J., Corey L, Ashley R., Recurrence rates in genital herpes after symptomatic first-episode infection. Ann Intern Med 1994 Dec 1;121(11):847-54.
33. Gupta R., Warren T., Wald A., Genital herpes. Lancet 2007 Dec 22;370(9605):2127-37.
34. Mindel A., Carney O., Williams P., Cutaneous herpes simplex infections. Sex Transm Infect 1990 Feb 1;66(1):14-5.
35. Siegal F.P., Lopez C., Hammer G.S., Brown A.E., Kornfeld S.J., Gold J., Hassett J., Hirschman S.Z., Cunningham-Rundles C., Adelsberg B.R., Parham D.M., Severe acquired immunodeficiency in male homosexuals, manifested by chronic perianal ulcerative herpes simplex lesions. N Engl J Med 1981 Dec 10;305(24):1439-44.
36. Levin M.J., Bacon T.H., Leary J.J., Resistance of herpes simplex virus infections to nucleoside analogues in HIV-infected patients. Clin Infect Dis 2004 Nov 1;39(Suppl. 5):S248-57.
37. Yudin M.H., Kaul R., Progressive hypertrophic genital herpes in an HIV-infected woman despite immune recovery on antiretroviral therapy. Infect Dis Obstet Gynecol 2008;2008.
38. Tobian A.A., Grabowski M.K., Serwadda D., Newell K., Ssebbowa P., Franco V., Nalugoda F., Wawer M.J., Gray R.H., Quinn T.C., Reynolds S.J., Reactivation of herpes simplex virus type 2 after initiation of antiretroviral therapy. J Infect Dis 2013 Jun 28;208(5):839-46.
39. Posavad C.M., Wald A., Kuntz S., Huang M.L., Selke S., Krantz E., Corey L., Frequent reactivation of herpes simplex virus among HIV-1-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. J Infect Dis 2004 Aug 15;190(4):693-6.
40. Brown Z.A., Wald A., Morrow R.A., Selke S., Zeh J., Corey L., Effect of serologic status and cesarean delivery on transmission rates of herpes simplex virus from mother to infant. JAMA 2003 Jan 8;289(2):203-9.
41. Herget G.W., Riede U.N., Schmitt-Gräff A., Lübbert M., Neumann-Haefelin D., Köhler G., Generalized herpes simplex virus infection in an immunocompromised patient – report of a case and review of the literature. Pathol Res Pract 2005 Apr 8;201(2):123-9.
42. Xu X., Erickson L., Chen L., Elder D.E., Diseases caused by viruses. In Elder D.E., Elenitsas R., Johnson B.L. Jr., Murphy G.E., Xu X. (eds.), Lever's Histopathology of the skin, 10th ed. Lippincott/Williams&Wilkins, 2009, p. 639-642.
43. Marques A.R., Straus S.E., Herpes simplex. In Wolff K., Goldsmith L.A., Katz S.I., Gilchrest B.A., Paller A.S., Leffell D.J. (eds.), Fitzpatrick's dermatology in general medicine, 7th ed., Vol. II. McGraw-Hill Medical, 2008, p. 1877-1878.
44. Kempf W., Hantschke M., Kutzner H., Burgdorf W.H.C., Dermatopathology. Springer, 2008, p. 42.
45. Schiffer J.T., Corey L., Herpes simplex virus. In Bennett J.E., Dolin R., Blaser M.J. (eds.), Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th ed. Elsevier/Saunders, 2015, p. 1726-1727.
46. Singh A., Preiksaitis J., Romanowski B., The laboratory diagnosis of herpes simplex virus infections. Can J Infect Dis Med Microbiol 2005;16(2):92-8.
47. Wald A., Ashley-Morrow R., Serological testing for herpes simplex virus (HSV)-1 and HSV2 infection. Clin Infect Dis 2002 Oct 15;35(Suppl. 2):S173-82.
48. Ohana B., Lipson M., Vered N., Srugo I., Ahdut M., Morag A., Novel approach for specific detection of herpes simplex virus type 1 and 2 antibodies and immunoglobulin G and M antibodies. Clin Diagn Lab Immunol 2000 Nov 1;7(6):904-8.

49. Demmler-Harrison G.J., Kaplan S.L., Weisman L., Armsby C., Neonatal herpes simplex virus infection: clinical features and diagnosis. UpToDate 2018. Available from https://www.uptodate.com/contents/neonatal-herpes-simplex-virus-infection-clinical-features-and-diagnosis#H20791466. Accesed on 8th Jan 2019.
50. Leung A.K., Barankin B., Herpes Labialis: An Update. Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery 2017 Oct 1;11(2):107-13.
51. Arain N., Paravastu S.C., Arain M.A., Effectiveness of topical corticosteroids in addition to antiviral therapy in the management of recurrent herpes labialis: a systematic review and meta-analysis. BMC Infect Dis 2015 Dec;15(1):82.
52. Cunningham A., Griffiths P., Leone P., Mindel A., Patel R., Stanberry L., Whitley R., Current management and recommendations for access to antiviral therapy of herpes labialis. J Clin Virol 2012 Jan 1;53(1):6-11.
53. Elion G.B., Mechanism of action and selectivity of acyclovir. Am J Med 1982 Jul 20;73(1):7-13.
54. Lin L., Chen X.S., Cui P.G., Wang J.B., Guo Z.P., Lu N.Z., Bi Z.G., Jia H., Yang X.Y., Topical application of penciclovir cream for the treatment of herpes simplex facialis/labialis: a randomized, double-blind, multicentre, aciclovir-controlled trial. J Dermatol Treat 2002 Jan 1;13(2):67-72.
55. Schmid-Wendtner M.H., Korting H.C., Penciclovir cream – improved topical treatment for herpes simplex infections. Skin Pharmacol Physiol 2004;17(5):214-8.
56. Treister N.S., Woo S.B., Topical n-docosanol for management of recurrent herpes labialis. Expert Opin Pharmacother 2010 Apr 1;11(5):853-60.
57. Vigil K.J., Chemaly R.F., Valacyclovir: approved and off-label uses for the treatment of herpes virus infections in immunocompetent and immunocompromised adults. Expert Opin Pharmacother 2010 Aug 1;11(11):1901-13.
58. Crumpacker C.S., Mechanism of action of foscarnet against viral polymerases. Am J Med 1992 Feb 14;92(2):S3-7.
59. Andrei G., Topalis D., De Schutter T., Snoeck R., Insights into the mechanism of action of cidofovir and other acyclic nucleoside phosphonates against polyoma-and papillomaviruses and non-viral induced neoplasia. Antiviral Res 2015 Feb 1;114:21-46.
60. Money D.M., Steben M., No. 208-Guidelines for the management of herpes simplex virus in pregnancy. J Obstet Gynaecol Canada 2017 Aug 1;39(8):e199-205.
61. James S.H., Kimberlin D.W., Neonatal herpes simplex virus infection: epidemiology and treatment. Clin Perinatol 2015 Mar 1;42(1):47-59.
62. Jiang Y.C., Feng H., Lin Y.C., Guo X.R., New strategies against drug resistance to herpes simplex virus. Int J Oral Sci 2016 Mar;8(1):1.
64. Wald A., Prevention of genital herpes virus infections. Deputy Editor Mitty J., UpToDate, 2018. https://www.uptodate.com/contents/prevention-of-genital-herpesvirusinnfections?search=herpes%20infection%20prevention&source=search_result&selectedTitle=5~130&usage_type=default&display_rank=5#H9. Accesed on 15th January 2019.
65. Robinson J.L., Vaudry W.L., Forgie S.E., Lee B.E., Prevention, recognition and management of neonatal HSV infections. Expert Rev Anti-infect Ther 2012 Jun 1;10(6):675-85.
67. Woo S.B., Challacombe S.J., Management of recurrent oral herpes simplex infections. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontol 2007 Mar 1;103:S12-e1.
68. Țiplică G.S., Radcliffe K., Evans C., Gomberg M., Nandwani R., Rafila A., Nedelcu L., Sălăvăstru C., 2015 European guidelines for the management of partners of persons with sexually transmitted infections. J Eur Acad Dermatol Venereol 2015 Jul;29(7):1251-7.
69. Johnston C., Koelle D.M., Wald A., HSV2: in pursuit of a vaccine. J Clin Invest 2011 Dec 1;121(12):4600-9.
70. Poole C.L., James S.H., Antiviral therapies for herpesviruses: Current agents and new directions. Clin Ther 2018 Aug 10.
71. Johnston C., Gottlieb S.L., Wald A., Status of vaccine research and development of vaccines for herpes simplex virus. Vaccine 2006 Jun 3;34(26):2948-52.
72. Bernstein D.I., Wald A., Warren T., Fife K., Tyring S., Lee P., Van Wagoner N., Magaret A., Flechtner J.B., Tasker S., Chan J., Therapeutic vaccine for genital herpes simplex virus-2 infection: Findings from a randomized trial. J Infect Dis 2017 Mar 15;215(6):856-64.

INFECȚIILE PELVISULUI FEMININ

Monica Muntean

Infecțiile pelvisului feminin sunt clasificate în trei categorii principale: infecții asociate cu sarcina, infecții post-chirurgie ginecologică și boala inflamatorie pelvină.

Infecțiile pelvine sunt, în general, infecții polimicrobiene (aerobe și anaerobe), sursa bacteriană fiind reprezentată de vagin și/sau cervixul uterin. Chiar și în cazul infecțiilor asociate îngrijirilor medicale, implicarea bacteriilor multirezistente se întâlnește rar. [1]

INFECȚIILE ASOCIATE SARCINII (INTRA-PARTUM, POST-PARTUM, POST-AVORT)

Corioamniotita sau infecția lichidului amniotic și a membranelor fetale se întâlnește la circa 10,5% din femeile aflate în travaliu, în majoritatea cazurilor sursa infecției fiind reprezentată de flora bacteriană vaginală, care disemineză ascendent în cavitatea uterină după ruptura membranelor. [1]. Într-un număr redus de cazuri este vorba de diseminare hematogenă transplacentară de la mamele cu episoade bacteriemice (în special în cazul infecției cu *Listeria monocytogenes*); un alt procent redus de cazuri survine după diverse proceduri invazive (amniocenteze diagnostice, transfuzii intrauterine, puncții percutanate ombilicale) sau după cerclaj cervical; în toate aceste cazuri enumerate infecția survine, de regulă, înaintea rupturii membranelor. [2]

În lichidul amniotic al gravidelor la termen aflate în travaliu se regăsesc uzual lactobacili și difteromorfi, în timp ce în cazul corioamniotitelor se identifică în concentrații mari microorganisme cu virulență crescută, de tipul *streptococilor de grup B, Escherichia coli, mycoplasme genitale* și anaerobi *(Prevotella bivia),* care induc răspuns inflamator și semne

sistemice de infecție. Multe din aceste microorganisme, cum sunt *bacteriile anaerobe, mycoplasmele, Gardnerella vaginalis,* se asociază cu vaginoza bacteriană. [1]

Diagnosticul clinic al corioamniotitelor este unul nespecific, bazat pe prezența febrei și a cel puțin 2 din următoarele criterii: tahicardie maternă sau fetală, leucocitoză maternă (>15 000/mm^3), sensibilitate uterină, lichid amniotic cu miros fetid. Majoritatea acestor gravide prezintă concomitent și ruptura membranelor. La gravidele cu membrane intacte sunt utile examinările biochimice, celulare și efectuarea frotiului Gram din lichidul amniotic, care pot evidenția o scădere a concentrației de glucoză (<15 mg/dl) și leucocitoză (>50 celule/mm^3). [1]

Invazia microbiană a cavității amniotice se asociază cu creșterea concentrației citokinelor proinflamatorii (IL-1, TNF, IL-6, IL-8, metaloproteinaze) în lichidul amniotic, însă aceste determinări nu sunt disponibile de rutină. [3]

Întrucât criteriile clinice de diagnostic al corioamniotitei sunt nespecifice, se recomandă terapie antibiotică la toate gravidele febrile aflate în travaliu. Principalele microorganisme izolate în cazul infecțiilor neonatale fiind *Streptococcus grup B* și *E. coli,* uzual se recomandă tratament cu ampicilină asociat cu gentamicină. Acest tratament este suficient în cazul nașterii naturale, pe cale vaginală, însă în cazul operațiilor cezariene se impune administrarea unei monoterapii sau asocieri cu spectru larg în ceea ce privește germenii anaerobi (de tipul clindamicinei sau metronidazolului), pentru reducerea riscului endometritei post-partum. [4]

Endometrita post-partum (EPP) are ca factor declanșator principal operația cezariană, în special în cazul în care aceasta se efectuează după declanșarea travaliului sau după ruptura membranelor, indiferent de intervalul scurs până la intervenție, prin inocularea microorganismelor din vagin în lichidul amniotic. [1]. Alți factori de risc pentru EPP sunt reprezentați de: prezența vaginozei bacteriene, numărul examinărilor vaginale, monitorizarea fetală internă. [5]. Este dovedit că profilaxia antibiotică a intervenției cezariene reduce riscul EPP la 50%, așa încât profilaxia este indicată pentru orice tip de cezariană, programată sau de urgență. [4]

EPP este o infecție polimicrobiană cauzată de o mare varietate de bacterii: *streptococi de grup B, enterococi* și alte specii aerobe de streptococi, *Gardnerella vaginalis, Escherichia coli, Prevotella bivia, Bacteroides* spp., *peptostreptococi.* Din hemoculturi se izolează cel mai frecvent *Streptococcus grup B* și *G. vaginalis.* Implicarea *Ureaplasma urealitycum, Mycoplasma hominis* și *Streptococcus* grup A în EPP este rară. *Chlamydia trachomatis* este asociată cu forme tardive de EPP, până la 6 săptămâni de la nașterea pe cale vaginală. [1]

Diagnosticul este sugerat de prezența febrei (de obicei, în prima sau a doua zi după naștere), dureri în etajul abdominal inferior, sensibilitate uterină, ileus paralitic, leucocitoză. Examenul clinic se completează cu monitorizarea dimensiunilor, consistenței și sensibilității uterine prin examinarea bimanuală pelvină și ultrasonografie. Valoarea diagnostică a culturilor din secrețiile recoltate transvaginal este controversată, din cauza posibilității contaminării acestora, însă rămâne un criteriu semnificativ pentru pacientele cu eșec terapeutic inițial. [1]

Tratamentul antibiotic electiv este asocierea clindamicinei cu gentamicina, alternativele fiind reprezentate de penicilinele cu spectru extins, cu activitate pe microorganisme anaerobe penicilino-rezistente de tipul *P. bivia* (ampicilină/sulbactam, ticarcilină/acid clavulanic, piperacilină/tazobactam) sau cefalosporine de generația a doua (cefotetan, cefoxitină). Carbapenemele reprezintă o alternativă de rezervă pentru infecțiile cu germeni multirezistenți. [1]

În caz de eșec al terapiei empirice, trebuie luată în discuție suprainfecția cu enterococi (etiologie neacoperită prin terapia uzuală de primă alegere), situație în care se recurge la diverse asocieri antienterococice: clindamicină sau metronidazol asociat cu ampicilină și gentamicină, ampicilină/sulbactam cu gentamicină, cefoxitină sau cefotetan cu ampicilină, ticarcilină/acid clavulanic sau piperacilină/tazobactam. O altă cauză de eșec terapeutic este acoperirea incorectă a anaerobilor multirezistenți, pentru care se recomandă administrarea metronidazolului sau clindamicinei. [6]

EPP tardive pot fi tratate ambulator cu eritromicină sau doxiciclină, singure sau asociate cu metronidazol, în funcție de prezența vaginozei bacteriene asociate.

În cazul persistenței febrei după introducerea unei antibioterapii corespunzătoare, diagnosticul diferențial include abcese sau plăgi pelvine, febră refractară post-partum, febră de etiologie noninfecțioasă. [1]

Infecțiile plăgii de episiotomie survin relativ rar (0,1% din totalul episiotomiilor). Infecțiile acestor plăgi sunt clasificate în mai multe categorii, dependent de profunzimea infecției.

Infecțiile simple sunt limitate doar la planul tegumentar și fascia superficială, care devin tumefiate și eritematoase la nivelul liniei de incizie. Etiologiile implicate în această formă sunt reprezentate de: *streptococi, stafilococi, enterobacteriacee,* anaerobi *(Bacteroides fragilis).* [1]

Infecția ambelor foițe ale fasciei superficiale, fără prezența necrozei, se asociază cu semne celsiene locale, fără manifestări sistemice severe. În cazul lipsei de răspuns sau agravării simptomelor sub terapie antibiotică în 24-48 de ore, se recomandă evaluarea chirurgicală a plăgii. [1]

Infecția fasciei superficiale asociată cu necroză, numită fasciită necrozantă, reprezintă infecția țesutului subcutanat diseminată la nive-

lul fasciei profunde, fără implicarea acesteia. Tegumentul supraiacent nu este afectat într-o primă etapă, astfel încât plaga de incizie este aparent normală, întârziind diagnosticul. În ciuda aspectului local relativ normal, starea generală a pacientei este profund alterată, cu febră, dureri locale, manifestări sistemice. Această formă clinică este frecvent întâlnită la pacientele diabetice. Diagnosticul este chirurgical, iar tratamentul include debridare radicală cu îndepărtarea țesuturilor necrotice, asociat cu tratament antibiotic cu spectru larg (clindamicină cu ampicilină și gentamicină).

Infecția fasciei profunde și musculaturii subiacente produce un alt tip al infecției, denumit mionecroză. Aceasta este cauzată de obicei de *Clostridium perfringens* sau *Clostridium sordellii* [7], motiv pentru care tratamentului chirurgical i se asociază doze mari de penicilină. Terapia cu oxigen hiperbar poate constitui o alternativă complementară terapiei chirurgicale. [1]

Infecțiile post-avort survin predominant pe cale ascendentă, fiind favorizate de retenția produsului de concepție sau traumatisme chirurgicale. Factorii de risc includ durata prelungită a sarcinii, dificultăți tehnice de efectuare a avortului, prezența unei infecții cu transmitere sexuală sau vaginozei bacteriene.

Simptomatologia clinică este reprezentată de febră, frisoane, dureri abdominale, sângerări vaginale, adeseori cu eliminarea de fragmente placentare, simptome debutate la 4-5 zile după procedură.

La examenul obiectiv se constată febră, tahicardie, tahipnee, sensibilitate la palparea abdomenului, iar în prezența bacteriemiei pot fi prezente și semnele clinice ale șocului (hipotensiune, confuzie, agitație etc.). Examenul obiectiv se completează cu examinarea pelvină, care relevă secreții purulente hemoragice, fiind importantă examinarea colului uterin și vaginului pentru evidențierea unor posibile leziuni produse de un avort efectuat în afara unui serviciu medical. Examenului clinic i se asociază și examinarea ultrasonografică pentru evaluarea cavității uterine.

Avortul septic este produs de obicei de Clostridium perfringens și are un tablou clinic caracteristic indus de procesul de hemoliză severă, cu instalarea icterului, urinelor hipercrome, anemiei severe. În ultimii ani au fost raportate cazuri de sindrom de șoc toxic post-avort terapeutic produse de Clostridium sordellii, sindrom caracterizat prin debutul supraacut cu hipotensiune, hipotermie, reacție leucocitară marcată și hemoconcentrație, induse de citotoxina L cu potențial letal a C. sordellii. [8]

Tratamentul constă în chiuretaj uterin, în cazurile severe impunându-se histerectomia. Antibioterapia inițială empirică trebuie să includă doze mari de penicilină sau ampicilină/sulbactam, asociată cu terapie de susținere a funcțiilor vitale.

INFECȚIILE POST-INTERVENȚII GINECOLOGICE

Una din complicațiile severe tardive postchirurgicale o reprezintă **abcesul pelvin,** cu implicarea frecventă în procesul infecțios a anexei sau anexelor restante (abcese tuboovariene) post-intervenție (în cazul în care acestea nu au fost extirpate). Aceste infecții sunt relativ rare, întâlnite aproape exclusiv la femeile în premenopauză, se instalează chiar în prezența unei profilaxii antibiotice corecte, după o perioadă de latență de câteva săptămâni între momentul operator și debutul simptomatologiei. În mod curent sunt prezente febra vesperală, leucocitoza și VSH accelerată; la nivel pelvin se palpează mase tumorale de diverse dimensiuni. [1]

Diagnosticul este confirmat imagistic (ultrasonografic și CT), ceea ce permite și aprecierea relației abcesului cu structurile intraperitoneale și a accesibilității drenajului percutanat.

Identificarea abcesului postoperator nu necesită în mod obligatoriu reintervenția chirurgicală, în unele situații terapia antibiotică singură reușind să rezolve focarul infecțios. Eșecul terapiei antibiotice necesită drenajul colecției. [1]

Izolarea frecventă a speciilor de *Prevotella* producătoare de betalactamaze recomandă administrarea metronidazolului, clindamicinei sau altor antibiotice active pe anaerobii Gram negativi. Terapia antibiotică parenterală trebuie administrată cel puțin 72 de ore după obținerea afebrilității, normalizarea leucocitelor și ameliorarea simptomatologiei și continuată pe cale orală încă 7 zile. Pacientele trebuie reevaluate după cca 2 săptămâni pentru posibile recurențe. [9]

***Terapia antibiotică parenterală recomandată în tratamentul infecțiilor pelvine postoperatorii** [10]:*

Infecții localizate: cefotaxim (1 g la 8 h), cefotetan (2 g la 12 h), cefoxitină (2 g la 6 h), ceftriaxonă (2 g, apoi 1 g/zi), ampicilină/sulbactam (3 g la 6 h), ticarcilină/acid clavulanic (3,1 g la 4-6 h), piperacilină/tazobactam (3,375 g la 6 h).

Infecții extinse cu manifestări sistemice asociate: clindamicină (900 mg la 8 h) *asociată cu* gentamicină (2 mg/kg, apoi 1,5 mg/kg la 8 h sau doză unică zilnică de 5 mg/kg), *cu sau fără* ampicilină (2 g, apoi 1 g la 4 h), *sau* ampicilină (2 g, apoi 1 g la 4 h), *asociată cu* gentamicină (2 mg/kg, apoi 1,5 mg/kg la 8 h sau doză unică zilnică de 5 mg/kg) și metronidazol (500 mg la 8 h), *sau* imipenem/cilastatin (500-1 000 mg la 6 h), *sau* meropenem (1 g la 8 h), *sau* ertapenem (1 g/zi), *sau* levofloxacin (500 mg/zi), *asociat cu* metronidazol (500 mg la 8 h).

BOALA INFLAMATORIE PELVINĂ

Reprezintă un sindrom clinic care include inflamația țesuturilor pelvigenitale (endometru, col uterin, trompe uterine, pelviperitoneu, ovare). [10]. Adeseori simptomele clinice sunt minime sau chiar lipsesc.

BIP este rezultatul diseminării directe a microorganismelor din vagin sau colul uterin spre endometru și mucoasa trompelor uterine. [1]. Microorganismele frecvent implicate sunt: *Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis,* alături *de anaerobi, bacterii Gram negative, streptococi, Mycoplasma,* adică specii reprezentative prezente în vaginul femeilor cu vaginoză bacteriană. [1,11]. Mai puțin frecvent implicate sunt *Haemophilus influenzae* și *Streptococcus pyogenes.* [1]

Factorii de risc pentru BIP sunt multipli: vârsta tânără (<25 de ani), parteneri sexuali multipli sau contacte sexuale multiple cu același partener, vaginoză bacteriană asociată, dispozitive intrauterine, spălături vaginale, fumat, consum de droguri. [1]

Diagnosticul clinic al BIP are o specificitate scăzută, întrucât BIP asociată cu adeziuni pelvine moderate sau chiar severe produce mult mai rar sensibilitate la examinarea abdominală și pelvină decât în cazul absenței acestor adeziuni. Astfel, în cazurile cu eșec terapeutic, BIP recurentă sau cu rezultate negative ale testelor pentru infecția cu Chlamydia, Neisseria gonorrhoeae și vaginoză bacteriană, se recomandă laparoscopie diagnostică.

Diagnosticul de certitudine se pune pe baza biopsiei endometriale, care poate diagnostica și prezența endometriozei asociate în unele cazuri. Ultrasonografia transvaginală și alte tehnici imagistice pot evidenția modificări asociate (colecții pelvine, edem și prezența de conținut lichidian la nivelul trompelor uterine, endometrioză etc.). [12]

Tratamentul include spitalizarea cazurilor simptomatice severe (febră înaltă, grețuri, vărsături) sau a celor cu intoleranță la terapia orală, a gravidelor, precum și a cazurilor cu abces tuboovarian, pentru restul formelor clinice recomandându-se tratament ambulator. [13]

Terapia constă în repaus pelvin și antibiotice. Tratamentul antibiotic este unul empiric (izolarea și identificarea microorganismului implicat fiind dificilă), cu spectru larg, incluzând Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, anaerobii, bacteriile Gram negative și streptococii.

Nu există un consens asupra necesității eradicării speciilor anaerobe în cazul BIP. Se consideră însă oportună asocierea metronidazolului în tratament, în cazul prezenței asociate a vaginozei bacteriene, produsă predominant de bacteriile anaerobe. [1]

Nu este recomandată monoterapia orală cu fluorochinolone a BIP datorită emergenței tulpinilor de Neisseria gonorrhoeae rezistente la chinolone. Dacă nu se pot administra cefalosporine parenteral, se recomandă

fluorochinolone de tipul: levofloxacin (500 mg p.o. doză unică) sau ofloxacin (400 mg × 2/zi 14 zile), asociat cu metronidazol 2 × 500 mg/zi 14 zile. [1]

Recomandările CDC pentru terapia orală a BIP sunt următoarele: doză unică de ceftriaxonă 250 mg i.m. sau doză unică de cefoxitină 2 g i.m. (asociat cu doză unică orală de probenecid 1 g) sau altă cefalosporină de generația a III-a parenterală (ceftizoxim sau cefotaxim), oricare dintre ele asociată cu doxiciclină 2 × 100 mg/zi 14 zile, cu/fără metronidazol 2 × 500 mg/zi 14 zile. [1]

Terapia parenterală recomandată în BIP este următoarea [1]:

Schema A: cefotetan (2 g i.v. la 12 h) *sau* cefoxitină (2 g i.v. la 6 h) *asociat cu* doxiciclină (100 mg p.o. sau i.v. la 12 h).

Schema B: clindamicină (900 mg i.v. la 8 h) *asociată cu* gentamicină (2 mg/kg i.v. sau i.m., doză de încărcare, apoi 1,5 mg/kg la 8 h).

Alternative: ampicilină/sulbactam (3 g i.v. la 6 h) *asociată cu* doxiciclină (100 mg p.o. sau i.v. la 12 h).

Partenerii sexuali ai femeilor cu BIP acută trebuie evaluați pentru bolile cu transmitere sexuală, iar cei care au avut contacte sexuale cu paciente simptomatice în ultimele 60 de zile anterioare diagnosticului trebuie tratați pentru cele două etiologii frecvente: C. trahomatis și N. gonorrhoeae. [1]

Tratamentul abceselor tuboovariene include tratament antibiotic cu spectru larg (ampicilină, clindamicină și gentamicină), administrat în condiții de spitalizare. Monitorizarea tratamentului se face clinic (remisia febrei, ameliorarea durerilor pelvine și simptomelor generale) și ultrasonografic. Cazurile nonresponsive la terapia conservatoare sau cu suspiciune de ruptură de abces necesită tratament chirurgical (laparoscopic, percutanat sau transvaginal). [1]

BIBLIOGRAFIE

1. Soper D.E., Infections of the female pelvis. In Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., Principles and practice of infectious diseases, 7th ed., p. 1511-1519.
2. Newton E.R, Piper J, Peairs W., Bacterial vaginosis and intraamniotic infection. Am J Obstet Gynecol 1997;176:672-677.
3. Edwards R.K., Clark P., Locksmith G.J., et al, Performance characteristics of putative tests for subclinical chorioamnionitis. Infect Dis Obstet Gynecol 2001;9:209-214.
4. Hopkins L., Smaill F., Antibiotic regimens for management of intraamniotic infection. Cochrane Database Syst Rev 2002;3:CD003254.
5. Chang P.L., Newton E.R., Predictors of antibiotic prophylactic failure in post-cesarean endometritis. Obstet Gynecol 1992;80:117-122.
6. Aldridge K.E., Broyles S., Master R., Clindamycin in contemporary ob-gyn: considerations of antibiotic resistance among betahemolytic streptococci and anaerobes (Abstract). Presented at the 30th Annual Scientific Meeting of the Infectious Disease Society for Obstetrics and Gynecology, Hyannis, MA, 7-9 Aug 2003.

7. Soper D.E., Clostridial myonecrosis arising from an episiotomy. Obstet Gynecol 1986;68:26S-28S.
8. Fischer M., Bhatnagar J., Guarner J., et al, Fatal toxic shock syndrome associated with C. sordellii after medical abortion. N Engl J Med 2005;353:2352-2360.
9. Corsi P.J., Johnson S.C., Gonik B., et al, Transvaginal ultrasound guided aspiration of pelvic abscesses. Infect Dis Obstet Gynecol 1999;7:216-221.
10. Eckert L.O., Hawes S.E., Wolner-Hanssen P.K., et al, Endometritis: the clinical-pathologic syndrome. Am J Obstet Gynecol 2002;186:690-695.
11. Hillier S.L., Kiviat N.B., Hawes S.E., et al, Role of bacterial vaginosis-associated microorganisms in endometritis. Am J Obstet Gynecol 1996;175:435-441.
12. Yudin M.H., Hillier S.L., Wiesenfield H.C., et al, Vaginal polymorphonuclear leukocytes and bacterial vaginosis as markers for histologic endometritis among women without symptoms of pelvic inflammatory disease. Am J Obstet Gynecol 2003;188:318-323.
13. Ness R.B., Soper D.E., Holley R.L., et al, Effectiveness of inpatient and outpatient treatment strategies for women with pelvic inflammatory disease: results from the Pelvic Inflammatory Disease Evaluation and Clinical Health (PEACH) Randomized Trial. Am J Obstet Gynecol 2002;186:929-937.

INFECȚII OSTEOARTICULARE

Florin Silviu Groșeanu, Ștefan Cristea

OSTEOMIELITA

Osteomielita reprezintă infecția osului și poate fi localizată sau se poate răspândi prin os pentru a cuprinde măduva osoasă, periostul, corticala sau țesuturile moi din jur. Clasificarea osteomielitei se face în funcție de:

a. Durata simptomelor: osteomielita acută, subacută și cronică.

b. Calea de pătrundere: hematogenă sau exogenă (cauzată de un traumatism, de o infecție adiacentă sau iatrogen postchirurgical).

c. Tipul de răspuns al organismului: piogenică sau nonpiogenică (granulomatoasă).

Dacă înainte de apariția antibioticelor rata de mortalitate era în jur de 35%, iar dintre cei care supraviețuiau majoritatea avea complicații serioase, odată cu introducerea antibioterapiei rata de deces a devenit neglijabilă, iar rata complicațiilor a scăzut sub 5%.

OSTEOMIELITA ACUTĂ HEMATOGENĂ

Osteomielita acută este frecventă în special în intervalul de vârstă 5-15 ani, dar în ultimul timp se constată o creștere a incidenței la sugari prin contaminarea intraspitalicească cu tulpini de stafilococ rezistente la antibioticele uzuale. Este mai rară la adulți și vârstnici, fiind de fapt reactivarea unui proces latent care datează din copilărie. Este de 4 ori mai frecventă la băieți, care fac mai frecvent plăgi, furuncule ce constituie punctul de plecare al germenilor, de unde pe cale hematogenă ajung la

os. [2]. Deși bacteriemia este frecventă la copii, ea nu este suficientă pentru a produce infecția osului, fiind necesară prezența și a altor factori favorizanți (malnutriție, imunodeprimare, scăderea rezistenței organismului după boli cronice, traumatism local, corpi străini). [18]

Patogenie. Trueta este cel care, prin studii asupra vascularizației la sugar, adolescent și adult, a emis teoria patogenică asupra apariției osteomielitei. Agentul patogen pătrunde în organism printr-o leziune tegumentară (plagă) sau prin mobilizarea dintr-un focar infecțios (abces, furuncul, panarițiu, foliculită, infecție ombilicală, flebită după catetere prelungite la sugar etc.). Pe cale hematogenă ajunge la nivelul osului, cel mai frecvent la nivelul oaselor lungi ale membrelor pelvine (femur, tibie), apoi, în ordine descrescândă, urmează oasele lungi ale membrului superior (humerus, radius, cubitus), mai rar oasele scurte (calcaneu, astragal, falange, corpi vertebrali) sau oasele plate (iliac, omoplat, mandibulă). [2]

De obicei, infecția se localizează la nivelul zonei metafizare a oaselor lungi, în vecinătatea cartilajelor de creștere cele mai fertile (aproape de genunchi și departe de cot), iar pentru oasele scurte și plate, în vecinătatea punctelor de osificare secundară.

Cantonarea germenilor la nivel metafizar este cauzată de încetinirea circulației la acest nivel datorită anastomozei largi între rețeaua capilară (ramurile arterei nutritive) și sistemul venos sinusoid. Vasele capilare se trombozează, cuprinzând și alte ramuri, astfel că procesul inflamator local se extinde. În același timp, procesul infecțios determină apariția unui edem local ce afectează interiorul osului (medulită) prin afectarea venelor metafizare. Pe măsură ce abcesul crește, crește presiunea intramedulară, ceea ce face ca și mai mult os să devină ischemic, iar prin intermediul canalelor haversiene și Volkmann puroiul trece în spațiul subperiostal, unde formează un abces care decolează periostul. [Fig. 1]. Netratat, acest proces întrerupe circulația în zona afectată, astfel că fragmentul osos cuprins între zona decolată a periostului și zona vasculară intraosoasă trombozată va fi devascularizat, ducând la apariția sechestrului osos și ulterior la osteomielită cronică. Bacteriile se sustrag mecanismelor de apărare ale organismului printr-o aderare strânsă la țesutul osos modificat și prin acoperirea lor și a suprafețelor subiacente cu un biofilm protector.

La copii sub 2 ani, există vase sanguine care trec prin cartilajul de creștere către epifiză, astfel încât infecția se poate extinde la nivel epifizar și articular, ducând la sechele funcționale grave (scurtări de membre, angulări); cartilajul de creștere al regiunii metafizare blochează totuși accesul puroiului spre epifiză, astfel că, de obicei, abcesul trece prin cortexul subțire și formează un abces subperiostal, diafiza fiind cruțată, fără a apărea sechestre și neconducând la osteomielita cronică.

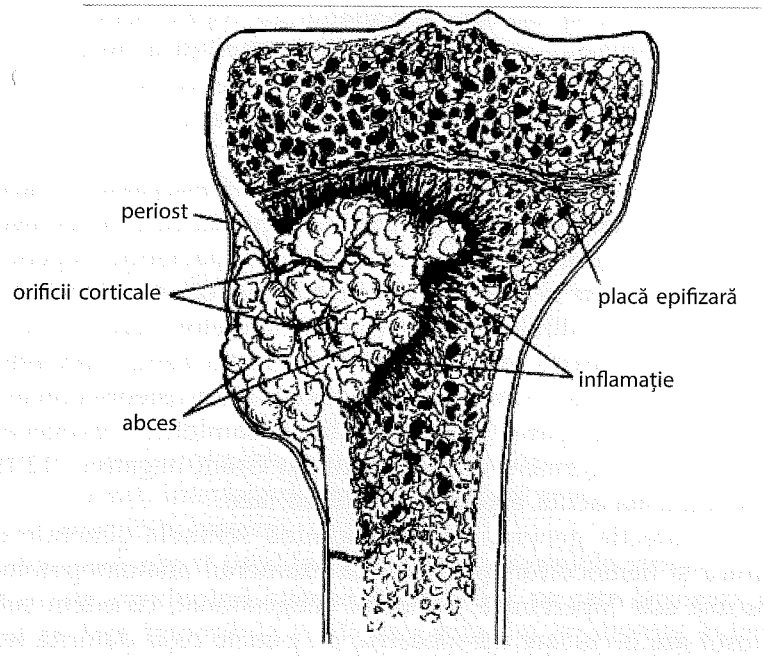


Fig. 1. Schema patogeniei infecției hematogene.

La copii peste 2 ani, cartilajul de creștere se opune trecerii puroiului către epifiză, dar, pentru că în zona metafizară corticala este mai groasă, abcesul metafizar se extinde în diafiză și afectează circulația endosteală; abcesul migrează și subperiostal, afectând astfel și circulația periostală. Rezultatul îl reprezintă formarea unor sechestre extensive și osteomielita cronică.

La adolescenți și vârstnici, odată cu închiderea plăcii epifizare, osteomielita acută hematogenă este mai rară, localizându-se preponderent la nivelul corpilor vertebrali și devine mai frecventă osteomielita exogenă. Infecția se poate localiza în orice zonă a osului, sechestrele formându-se rar, dar poate apărea distrucția corticalei și, secundar, o fractură pe os patologic; uneori, infecția se poate extinde la tot canalul medular, luând aspect de pandiafizită.

Situarea intraarticulară a cartilajelor de creștere de la nivelul femurului proximal, femurului distal, humerusului proximal, colului radial și peroneului distal face ca abcesul periostal să poată evolua intraatricular, ducând la apariția artritelor infecțioase. La copiii sub 2 ani, artrita poate apărea și prin trecerea infecției metafizare prin vasele comunicante de la nivelul cartilajului de creștere către epifiză și ulterior intraarticular. După închiderea cartilajelor de creștere, infecția metafizară poate progresa di-

rect către epifiză și să afecteze articulația. La copiii peste 2 ani și până la închiderea cartilajelor de creștere, acestea împiedică trecerea puroiului către epifiză, astfel că artritele sunt mai puțin frecvente.

La sugari, cei mai frecvenți germeni întâlniți sunt *Streptococcus agalactiae, Staphylococcus aureus* și *Escherichia coli,* iar la copiii peste 1 an, *Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes* și *Haemophilus influenzae.* La adult, cel mai izolat germen este *Staphylococcus aureus,* iar pentru localizările vertebrale germenii Gram negativi. La pacienții dependenți de heroină, *Pseudomonas aeruginosa* este germenul cel mai întâlnit. La pacienții care primesc alimentație pe calea cateterelor parenterale și la cei care primesc medicație intravenoasă pe termen lung, *infecțiile fungice* sunt tot mai frecvente. *Salmonella* este asociată cu osteomielitele pacienților cu hemoglobinopatii (sicklemie). În osteomielitele exogene predomină asocierile de germeni Gram pozitivi și Gram negativi. [12,18]

Osteomielita acută evoluează în două faze:

a) de infecție generalizată: predomină semnele generale cu stare septicemică și hemoculturi pozitive. La examenul anatomopatologic măduva osoasă este hiperemică, periostul congestionat, cu edem subperiostal, iar osul are o culoare alb-albastru, cu puncte roșii datorită leziunilor vasculare. În această fază antibioterapia specifică este eficace [2];

b) de localizare: manifestările locale iau locul celor generale. Organismul formează o barieră de apărare, apărând abcesul intraosos și sechestrele în zona metafizară; în faza de supurație apare medulita cu microabcese care se propagă către diafiză și către periost, apărând abcesele subperiostale și sechestrele. Abcesul subperiostal poate invada țesuturile vecine, dând un flegmon, sau se poate fistuliza la piele. Tratamentul antibiotic este mai puțin eficace, pentru că tromboza vasculară împiedică antibioticul să ajungă în contact cu microbii, iar sechestrele reprezintă rezervoare de germeni, astfel încât în această fază chirurgia are rolul major în tratament. [2]

Mecanismele prin care Staphylococcus aureus produce infecții osteoarticulare [13]:

1. adezinele (MSCRAMM), proteine de suprafață care mediază aderența stafilococului la matricea osului și colagen;

2. capacitatea de a forma biofilm pe materiale străine, biofilmul este un sanctuar unde stafilococul este protejat de acțiunea antibioticului și mecanismele imune ale gazdei;

3. stafilococul invadează osteoblastele și formează variante de colonii mici (small colony variants – SCV), intracelulare, care supraviețuiesc într-o formă inactivă.

SCV ale stafilococului au rol în patogeneza infecțiilor stafilococice cronice: reinfecția protezelor articulare, infecția șunturilor ventriculoperito-

neale etc. SCV supraviețuiesc în fagocitele neprofesionale (ex. fibroblaste, celule endoteliale) și sunt rezistente la antibioticele active pe peretele celular. Deoarece SCV au rata scăzută de creștere și supraviețuiesc intracelular, sunt greu de eradicat cu terapia antibiotică (AB) convențională. Sunt recomandate rifampicina și chinolonele, care penetrează celulele gazdei, dar nu acționează pe sinteza peretelui celulei bacteriene. Astfel, în infecțiile cu SCV se impune debridare chirurgicală extensivă.

Fiziopatologie. Formând biofilm, bacteriile sunt într-o matrice de polimeri care aderă de materialul protetic. Biofilmul este un sanctuar unde stafilococul este protejat de agenții antimicrobieni și răspunsul imun al gazdei. În biofilm organismele trec într-o fază staționară de creștere și devin mai rezistente la agenții antimicrobieni, decât cei din faza vegetativă. Protezele infectate sunt greu de vindecat pentru că implantul este nevascularizat, interfața dintre os și proteză este prost vascularizată, se impune înlocuirea protezei.

Stafilococul are o predilecție pentru materialele străine din corp, nevascularizate, producând infecția implantului, pe care formează un biofilm, ceea ce face imposibilă eradicarea infecției în absența îndepărtării chirurgicale a implantului.

Simptomatologie. Debutul osteomielitei acute este brutal, cu frisoane (trădând o bacteriemie), febră 39°-40°, agitație, cefalee, polipnee, vomă, convulsii. Semnele locale constau în dureri atroce care se accentuează la palpare și mobilizare, tumefacție, poziție antalgică. Anamneza evidențiază un traumatism asociat și în trecutul imediat o infecție (plăgi, furuncule, infecție otică, amigdalită etc.). [2]. La sugari, vârstnici sau pacienți imunodeprimați simptomatologia poate fi redusă.

Diagnostic. Hemoleucograma atestă leucocitoză cu neutrofilie, VSH, PCR și fibrinogenul sunt crescute. Radiografiile în primele zile sunt negative, eventual arătând tumefacția locală; primele semne radiologice apar la 10-14 zile sub forma unei osteoporoze regionale (datorată resorbției osoase induse de stază și acidoza locală) și a reacției periostale; după 3-6 săptămâni apare imaginea hiperdensă a sechestrelor. [2]

În primele 24-48 de ore diagnosticul poate fi pus cu ajutorul scintigrafiei cu Technețiu-99m la 90-95% din pacienți, mai ales dacă se asociază cu Gallium și leucocite marcate cu Indium-111. CT și RMN sunt foarte utile pentru identificarea abceselor subperiostale și a sechestrelor. [Fig. 2 și Fig. 3]

Parametrii hematologici, alături de aspectul clinic și explorările imagistice constituie markeri de evoluție a bolii.

Fig. 2. Osteomielită acută hematogenă tibială.

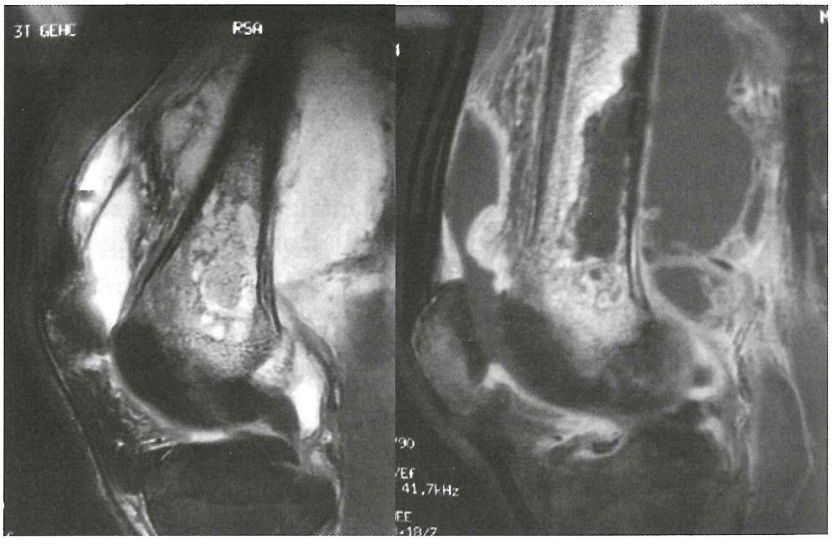


Fig. 3. Aspect RMN al unei osteomielite cronice.

Hemoculturile pot identifica germenul în 65-70% din cazuri. [2]. Puncția aspirativă luată din zona de maximă tumefacție, de obicei regiunea metafizară, permite prelevarea de material pentru culturi de la nivelul abcesului subperiostal sau de la nivel medular. Pentru izolarea de mycobacterii și fungi se vor utiliza medii de cultură speciale.

Diagnosticul diferențial în faza de debut se face cu alte boli contagioase (meningită, pneumonii, rinofaringite etc.) pe baza prezenței semnelor locale inflamatorii. În osteomielita cu manifestări locale preponderente, diagnosticul diferențial se face cu reumatismul articular acut, tumori cu evoluție brutală (sarcom Ewing, osteosarcom osteolitic), leziuni traumatice (fracturi, decolări epifizare). [2,3]

Evoluție și complicații. Evoluția osteomielitei se face către rezoluție (vindecare), către osteomielita prelungită sau către osteomielita cronică cu pusee de acutizare. În funcție de virulența germenilor, osteomielita poate îmbrăca mai multe forme clinice: toxică, septicemică, pioemică și atenuată.

Osteomielita este o afecțiune cu numeroase complicații, inclusiv cu risc vital. Tratată necorespunzător, poate duce la infirmități grave, ca: anchiloza articulară, fractura pe os patologic, inegalități de membre, luxații patologice ale șoldului (când distruge epifiza proximală femurală) sau chiar malignizări epiteliomatoase ale unor traiecte fistuloase. [18]

Tratament. Antibioterapia și debridarea chirurgicală reprezintă metodele complementare de tratament al osteomielitei osoase. Nade a propus principiile tratamentului [1,18]:

- Antibioticul este eficace înaintea apariției puroiului.
- Antibioticul nu este eficace pe țesuturile necrotice, devascularizate și pe puroi, acestea necesitând îndepărtarea lor chirurgicală (asanare).
- Dacă asanarea este eficientă, antibioticul previne reformarea lor, astfel că sutura primară ar trebui să fie sigură.
- Intenția chirurgicală trebuie să excizeze osul ischemic, îndepărtarea puroiului permițând restabilirea continuității circulației între corticală și periost.
- Antibioterapia trebuie continuată postchirurgical.

Odată stabilit diagnosticul, zona afectată trebuie imobilizată și reexaminată frecvent. Primul pas îl constituie prelevarea de probe pentru examen bacteriologic, înainte de instituirea oricărui tratament antibiotic. Dacă puncția aspirativă subperiostală și intraosoasă nu decelează prezența abceselor, se instituie tratament antibiotic care să acopere germenii suspectați clinic și se monitorizează parametrii clinici și paraclinici ai pacientului; lipsa răspunsului la antibiotic semnifică apariția abceselor, caz în care este obligatoriu tratamentul chirurgical. Antibioticele se administrează pe cale intravenoasă, timp de 6 săptămâni, dar la copii se poate trece după 2 săptămâni la tratament oral. Tratamentul empiric, în majoritatea cazurilor, trebuie să includă un agent activ împotriva S. aureus (oxacilina, cefalosporina, vancomicina), iar când se suspectează un bacil

Gram negativ trebuie să includă o cefalosporină de generația a treia, un aminoglicozid sau o fluorochinolonă. [1,2,12,18]

Dacă puncția decelează prezența puroiului, până la sosirea antibiogramei se instituie tratament antibiotic care să acopere germenii suspectați, urmând ca ulterior tratamentul medicamentos să fie adaptat conform sensibilității agenților patogeni identificați.

Tratamentul chirurgical constă în excizia țesuturilor devitalizate, evacuarea și drenajul abceselor subperiostice și drenajul cavității endosteale prin forarea unor orificii de trepan pentru drenaj și preîntâmpinarea apariției sechestrului. Postoperator, membrul respectiv trebuie imobilizat pentru 4-6 săptămâni, pentru a preveni apariția fracturilor pe os patologic. Tratamentul chirurgical este indicat în prezența abceselor (care necesită drenaj) și în caz că pacientul nu răspunde la un tratament antibiotic corect condus. [18]

Focarele osteomielitice de contiguitate necesită intervenție chirurgicală în completare la terapia antibiotică adecvată 4-6 săptămâni, chiar când sunt diagnosticate precoce.

OSTEOMIELITA SUBACUTĂ HEMATOGENĂ

Diferă de forma acută prin severitatea semnelor clinice, dominate de dureri, cu temperatură ușor crescută. Infecția trece de obicei neobservată pentru cel puțin 2 săptămâni datorită absenței semnelor clinice. Hemoleucograma este normală, iar VSH este crescută doar în 50% din cazuri, hemoculturile sunt negative, puncția aspirativă identifică germenul doar în 60% din cazuri. Diagnosticul se pune pe baza suspiciunii clinice și a imaginilor radiologice. [18]

Green a clasificat osteomielitele subacute [18] în:

- Tip 1: leziune centrală metafizară.
- Tip 2: leziune metafizară localizată excentric, cu eroziune corticală.
- Tip 3: abces în corticala diafizară.
- Tip 4: abces medular diafizar, cu reacție periostală, dar fără distrucția corticalei.
- Tip 5: osteomielită epifizară primară.
- Tip 6: infecție subacută a plăcii epifizare.

Agenții patogeni predominanți sunt *Staphylococcus aureus* și *epidermidis*. Tratamentul constă în drenajul chirurgical al leziunilor și antibioterapie conform rezultatului antibiogramei.

OSTEOMIELITA CRONICĂ

Osteomielita cronică primară este foarte rară, de obicei este secundară unei osteomielite acute tratate incomplet și insuficient. Ea este dificil de tratat, pentru că germenii pot rămâne cantonați în zone osoase avasculare, cu canalele haversiene obstruate de țesut de granulație și depozite proteice, astfel încât antibioticele sistemice nu pot ajunge în acele locuri pentru a-și realiza acțiunea bactericidă. Acești germeni restanți pot determina acutizări ale bolii, uneori și după mulți ani de la apariția osteomielitei. Frecvent apar infecții secundare, astfel că prelevarea de probe de la nivelul orificiului fistulos nu se corelează cu culturile obținute prin puncție osoasă. [18]

Cierny și Mader [5] clasifică osteomielita cronică în funcție de două criterii:

1. Fiziologic:
   - Clasa A: pacienți cu răspuns normal la infecție și la tratamentul chirurgical.
   - Clasa B: pacienți cu deficiențe locale, sistemice sau combinate de vindecare a plăgilor.
   - Clasa C: pacienți la care rezultatul tratamentului este potențial mai grav decât infecția prezentă.
2. Anatomic:
   - Tip 1: leziune endosteală sau medulară.
   - Tip 2: osteomielită superficială, limitată la suprafața osului.
   - Tip 3: infecție localizată implicând o zonă bine delimitată de sechestru (astfel că debridarea nu va produce instabilitate).
   - Tip 4: leziuni difuze instabile (fie la prezentare, fie după tratament).

Forme clinice:

A. Osteomielita hiperostozantă și necrozantă: apare mai ales la adolescent și adult, localizându-se predominant la nivelul tibiei. Se caracterizează printr-un proces hiperostozant periferic, de origine periostală, care formează o teacă densă, groasă, voluminoasă și un proces central de necroză osoasă, cu sau fără germeni. Durerea este spontană, intermitentă, se calmează în repaus și se intensifică noaptea, cu caracter osteocop. La palpare se constată o îngroșare a osului cu suprafața neregulată, dureroasă. Radiologic se constată îngustarea canalului osos, îngroșarea corticalei cu aspect stratificat și zone de distrucție intraosoasă (geode cu sau fără sechestre). [2]

Evoluția este trenantă, cu perioade de acalmie care pot dura mulți ani și pusee de acutizare, tratamentul fiind dificil și nerealizând îndepărtarea tuturor sechestrelor și eradicarea infecției. Pentru examenul bacte-

riologic se preferă prelevatele pentru culturi aerobe și anaerobe obținute prin puncție aspirativă sau biopsie intraoperatorie efectuată în momentul debridării.

B. Abcesul central osos (Brodie): apare ca o cavitate unică, rotundă sau ovalară, situată metafizar în oasele lungi (mai frecvent tibie). [Fig. 4]. În cavitate se poate găsi un lichid purulent care conține stafilococi aurii, alteori conținutul este serohematic, fibrinos și steril. Cavitatea este capitonată de o membrană inflamatorie, iar osul din jur este condensat, sclerozat. Semnul clinic principal este durerea intermitentă la început, apoi vie, mai ales noaptea; radiologic se observă o geodă centrală osoasă înconjurată de o zonă de condensare, dar uneori condensarea lipsește, fiind înlocuită de o reacție periostală mai intensă cu aspect de os suflat. [2]

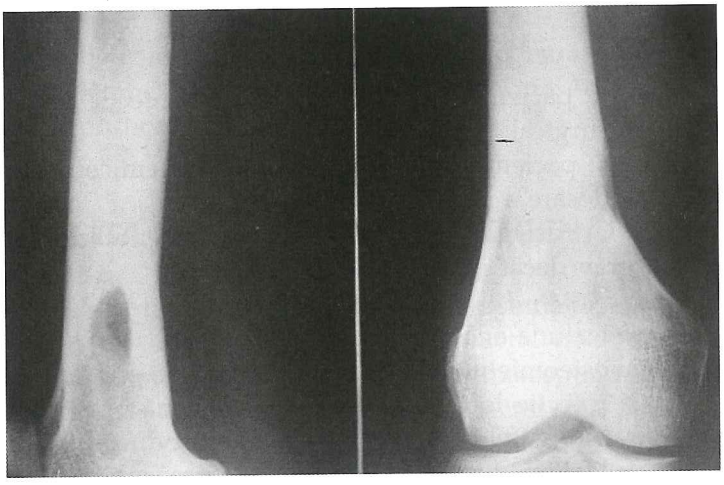


Fig. 4. Abces Brodie în 1/3 inferioară a femurului.

Evoluția este îndelungată și necesită tratament chirurgical cu evacuarea și drenajul abcesului și plombaj cu ciment acrilic cu antibiotic.

C. Abcesul osifluent sau periostita albuminoasă (Ollier): este o formă rară a adultului, localizată metafizar, care prezintă o colecție purulentă în părțile moi, delimitată de o membrană piogenă. Puroiul este vâscos și incolor ca albușul de ou, iar osul prezintă o îngroșare periostală. [2]

D. Osteita eburnantă (osteomielita cronică sclerozantă Garré): se întâlnește la adolescent și adult, cu localizare preferențial diafizară. Durerile sunt de mică intensitate, cu evoluție în pusee, iar hemograma evidențiază leucocitoză. Corticala este îngroșată, fără trabeculație, iar cavitatea medulară este îngustată. [2]

E. Osteita traumatică (postfracturară): apare după o fractură deschisă sau o fractură închisă operată și contaminată intraoperator. Este consecința unei osteite acute, incomplet sau prost tratate. Leziunea care

întreține infecția este de obicei sechestrul, ducând la reacții hiperostozante intense, calus osteitic, hipertrofic, traiecte fistuloase de multe ori multiple; în final se ajunge la o pseudoartroză septică, fistulizată, greu de tratat. Osteita postoperatorie se caracterizează prin prezența germenilor de spital, rezistenți la antibioticele uzuale. Radiologic se constată calus hipertrofic cu contur neregulat sau imaginea tipică de sechestru izolat în țesut osos sănătos care comunică cu un traiect fistulos (evidențiat prin fistulografie). [2]

Tratament. Este obligatorie asocierea tratamentului chirurgical și antibiotic. [1,2,13,18]. Scopul chirurgiei este eradicarea infecției cu obținerea unor țesuturi viabile, vascularizate. Constă în îndepărtarea completă a osului necrozat și a țesuturilor moi infectate, cu chirurgie de tip oncologic (debridare, necrectomie, sechestrectomii, drenaj larg deschis, alezaj intramedular, incizia și drenajul abceselor părților moi, in extremis chiar amputație). [2,18]. Postoperator se administrează antibiotice timp de 4-6 săptămâni pe baza susceptibilității germenilor izolați din os; ea se poate prelungi luni de zile, cu supravegherea periodică a funcției renale și hepatice. După asanarea completă se pot realiza intervenții de reconstrucție osoasă (grefon osos pediculat vascularizat, completarea defectului osos prin tehnica liftului cu ajutorul fixatorului extern Ilizarov, tehnica Papineau în I, II sau III timpi) și a părților moi (grefe cutanate, lambou muscular sau miocutanat pediculat). [2,18]

Infecția protezelor articulare

Rata de infecție a protezelor articulare este de 1-4%. Majoritatea se datorează poluării intraoperatorii sau imediat postoperator prin dehiscența plăgii, foarte rar apare prin inoculare hematogenă, chiar și de la focare cu evoluție asimptomatică (carii dentare, sfera ORL, sfera genitală, urinară) sau direct. Infectarea protezei poate apărea după ani de zile, implantul fiind un corp străin, inert. [2,18]

Debutul poate fi acut, cu febră, durere și semne locale de inflamație, în acest caz germenii implicați fiind S. aureus, streptococii piogeni și bacilii enterici. Există și infecții cu evoluție insidioasă, fără simptome generale, descoperite întâmplător, cu ocazia evaluării unei dureri cronice sau unei radiografii; germenii cel mai frecvent întâlniți în acest caz sunt stafilococii coagulazo-negativi sau difteroizii.

Diagnosticul se pune prin puncție aspirativă din camera protezei. Markerii inflamatori sunt crescuți, iar lichidul sinovial arată pleiocitoză cu predominanța polimorfonuclearelor (5-10 elemente/câmp lamă). [8,14,15]

Tratamentul constă în intervenție chirurgicală de asanare și antibioterapie pe cale parenterală pentru 6 săptămâni, cu asociații de antibiotice bactericide. În cazul unei infecții precoce (apărută în prima lună post-

artroplastie) se preferă asanarea cu lavaj și conservarea protezei, în timp ce pentru infecțiile tardive se preferă asanarea cu extragerea protezei și montarea unui spacer de ciment cu antibiotic termorezistent (gentamicină, vancomicină), eventual armat metalic. Ulterior, în a doua etapă, după 6-8 săptămâni, în condițiile certitudinii realizării asanării (confirmată clinic, imagistic și normalizarea markerilor biologici – VSH, fibrinogen, proteină C reactivă, procalcitonină), se înlocuiește spacer-ul cu o proteză de revizie, procedură denumită asanare în doi timpi. [4,7,9,10,11,16,17]. Există și alternativa unei intervenții chirurgicale mai agresive, dar și mai riscante: asanare și revizie septică artroplastică într-un singur timp – procedură denumită asanare într-un timp. [16,18]

Literatura de specialitate [2,6,16,18], în cazul suspiciunii de artrită septică nozocomială sau infecții ale implanturilor protetice ortopedice, recomandă instituirea antibioterapiei parenterale de primă intenție (până la obținerea rezultatelor bacteriologice: frotiu/culturi ale lichidului sinovial), care constă în asocierea a 2 antibiotice, ce va cuprinde obligatoriu vancomicină i.v. (pentru a acoperi germenii Gram pozitivi, incluzând stafilococul meticilino-rezistent), iar al doilea va fi o cefalosporină de generația III/IV pentru acoperirea bacteriilor Gram negative.

Germenul incriminat cel mai frecvent în etiologia artritei septice este Staphylococcus aureus. În cazul artritelor iatrogene postoperatorii, germenul responsabil este Staphylococcus aureus meticilino-rezistent, care este sensibil la vancomicină sau linezolid.

În cazul reintervențiilor ortopedice, antibioterapia profilactică trebuie să includă vancomicină alături de cefalosporina de generația III/IV, profilactic, iar dacă prelevările bacteriologice intraoperatorii se pozitivează sau dacă evoluția clinică postoperatorie este una septică – acest tratament devine prelungit curativ.

După obținerea rezultatelor bacteriologice se dezescaladează terapia antiinfecțioasă la monoterapie, în funcție de sensibilitatea patogenului izolat. Dacă culturile rămân negative, iar evoluția clinică și sindromul inflamator se remit sub prima variantă terapeutică, nu se modifică schema inițială 4 săptămâni.

BIBLIOGRAFIE

1. AAOS Clinical Practice Guidelines Diagnosis of PJI (2017). www.aaos.org/research.
2. Antonescu D., Barbu D., Niculescu D.L., Panait Ghe., Popescu M., Purghel F., Stănculescu D., Stoica C., Cristea Șt., Elemente de Ortopedie și Traumatologie. Edit. Publistar, București, 2001, p. 283-311.
3. Mitha A., Boulyana M., Hue Valérie, Pruvost Isabelle, Martinot A., Dubos F., The European French-Speaking Expert Group – Acta Pædiatrica Consensus in diagnostic definitions for bone or joint infections in children by a Delphi method with European French-speaking experts – 12 Jun 2012. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2012.02716.x

4. Bertazzoni M.E., Benini A., Magnan B., Release of gentamicin and vancomycin from temporary human hip spacers in two stage revision of infected arthroplasty. J Antimicrob Chemother 2. 2004;53(2):329-334.
5. Cierny G., Mader J.T., Pennick., A clinical staging system of adult osteomyelitis. Contemp Orthop 1985;10:17-37.
6. Deacon J.M., Pagliaro A.J., Zelicof S.B., et al, Prophylactic use of antibiotics for procedures after total joint replacement. JBJS 1996;78A:1755-1770.
7. Emerson R.H. Jr., Muncie M., Tarbox, et al, Comparison of a static with a mobile spacer in total knee infection. Clin Orthop 2002 Nov(404):132-138.
8. Mark J. Spangehl, Methods of diagnosis for infections in total joint arthroplasty. AAOS, 2006, p. 29-30.
9. Meek R.M., Masri B.A., Dunlop D., et al, Patient satisfaction and functional status after treatment of infection at the site of a total knee arthroplasty with use of the PROSTALAC articulating spacers. JBJS 2003 Oct;85A(10):1888-1892.
10. Parvizi J., Tarity T.D., Steinbeck M.J., Management of Stiffness Following Total Knee Arthroplasty. J Bone J Surg Am 2006;88:175-181.
11. Pito R.P., Spika I.A., Antibiotic loaded bone cement spacers for the two stage management of the infected total knee arthroplasty. Int Orthop 2004;28:129-133.
12. Popescu I., Ciuce C. În Antonescu D.M. (coordonator), Tratat de Chirurgie, ed. a 2-a, Vol. II. Edit. Academiei Române, București, 2012, p. 565-599.
13. Popescu G.A., Codiță I., Talapan D., Șerban R., Ruja G., Diagnosticul, profilaxia și tratamentul infecțiilor determinate de Staphylococcus aureus meticilinorezistent (MRSA). Edit. Szekely, 2012, reactualizat 2016.
14. Sanzen L., Sundberg M., Periprosthetic low grade hip infection. Erythrocyte sedimentation rate and C Reactive in 23 cases. Acta Orthop Scand 1997;68:461-465.
15. Spangehl M.J., Bassam A., Masri J., O'Connell X., et al, Prospective Analysis of Preoperative and Intraoperative Investigations for the Diagnosis of Infection at the Sites of Two Hundred and two revision, Total Hip Arthroplasties. J Bone Joint Surg Am 1999 May;81:672-683.
16. Tsukayama D.T., Estrada R., Gustilo R.B., Infection after Total Hip. A Study of the Treatment of one Hundred and six Revision Infections. J Bone Joint Surg Am 1996 Apr;78:512-523.
17. Wilde A.H., Ruth J.T., Two stage reimplantation in infected total knee artroplasty. Clin Orthop 1988;236:23-35.
18. Wood G.W. In Crenshaw A.H. (ed.), Campbell's Operative Orthopaedics, 8th ed., Vol. V, 1992, p. 3791-3823.

SPONDILODISCITA

Descrise încă din antichitate, infecțiile spinale sunt afecțiuni rare, totalizând 2%-4% din totalitatea osteomielitelor, cu o rată a mortalității de 1%-20% (în funcție de tipul de pacient și de agentul patogen) și o rată a complicațiilor paralitice de până la 50%. Principalele probleme în tratamentul acestor afecțiuni îl reprezintă întârzierea în diagnostic (în medie 3 luni), perioada lungă de recuperare (în medie peste 12 luni) și costul crescut al tratamentului. [12]

Discul intervertebral reprezintă structura cea mai afectată, dar studiile recente indică faptul că zonele metafizare și platourile vertebrale cartilaginoase reprezintă punctul de plecare al infecțiilor hematogene.

Infecțiile spinale apar prin inoculare directă a discului intervertebral (în cursul intervențiilor chirurgicale clasice sau percutanate), prin inoculare arterială sau prin contiguitate de la un focar septic din vecinătate. Inocularea prin contiguitate se realizează de la nivelul colonului via abcesele subfrenice sau prin extensia abceselor abdominale datorate plăgilor traumatice. Inocularea arterială (de la infecții respiratorii, tegumentare, genitale post-partum) este cea mai frecventă, specifică infecțiilor bacteriene, afectând inițial platoul vertebral sau corpul vertebral și ulterior extinzându-se la discul intervertebral. [12]

Infecția tuberculoasă și a germenilor nonbacterieni se produce prin inoculare venoasă, în general la nivelul venelor renale, fără a afecta discul intervertebral. [2]

De obicei, platoul vertebral reprezintă primul sediu al infecției spinale, urmat de inocularea discului, formarea abceselor epidurale și paraspinale. Foarte rar sediul primar al infecției îl reprezintă procesele articulare, articulațiile interapofizare, odontoida. Infecțiile piogene afectează în principal vertebrele toracice și lombare, în timp ce tuberculoza afectează joncțiunea toracolombară. [12]

Agentul patogen cel mai frecvent implicat în etiologia infecțiilor nespecifice îl reprezintă *Staphylococcus aureus,* urmat de *Staphylococcus epidermidis.* [11]. În prezent se constată o creștere a tulpinilor rezistente la meticilină. *Pseudomonas aeruginosa* este implicat în etiologia infecțiilor spinale la pacienții toxicomani intravenos, iar *Mycobacterium tuberculosis* reprezintă cel mai comun agent patogen nonpiogenic. [12]

Infecțiile vertebrale hematogene apar prin cantonarea germenilor la nivelul capilarelor sau canalelor venoase postcapilare de la nivelul platoului vertebral, determinând apariția unei inflamații supurative, cu necroză tisulară, distrucție osoasă și extensia către discul intervertebral. Infecția se poate extinde anterior, creând un abces paravertebral, sau posterior, creând un abces epidural. Abcesele paravertebrale voluminoase se pot extinde pe psoas până la nivelul coapsei, cele epidurale pot ajunge în spațiul meningeal și chiar la nivelul măduvei. Pe măsură ce infecția progresează, scade rezistența mecanică a vertebrei, care se fracturează. Deficitul neurologic apare ca urmare a extensiei directe a abceselor epidurale către elementele neurale sau secundar compresiei după fracturile patologice. [1,12]

Pacienții cu răspuns imunitar integru pot învinge infecția fără tratament. [5]. Pentru ca infecția să progreseze, răspunsul imunitar trebuie să fie scăzut.

Paralizia poate apărea precoce sau tardiv în evoluția spondilodiscitelor. Apărută precoce, trădează extensia durală a unui abces epidural, iar tardiv se datorează fracturilor vertebrale cu retropulsia posterioară a fragmentelor osoase, hipercifozei sau formării tardive a unor abcese. Incidența paraliziilor crește cu vârsta, cu nivelul afectării vertebrale (risc mai mare pentru infecțiile cervicale), cu prezența unor afecțiuni care scad capacitatea de răspuns a organismului (diabet, poliartrită reumatoidă, alcoolism, insuficiență renală cronică) și cu etiologia infecției (risc mai crescut în cazul S. aureus). [4]

Tablou clinic. Simptomul principal este durerea, care apare sau se agravează la schimbarea poziției, în mers sau în timpul activităților fizice. Se pot asocia anorexie, transpirații nocturne, febră intermitentă, stare generală alterată, scădere ponderală. Tardiv apar deformări vertebrale și paralizii.

Puig-Guri [10] a descris 4 tablouri clinice ale infecțiilor vertebrale:

a. Sindrom coxalgic: durere acută la nivelul șoldului, contractură în flexie, limitarea mișcării.

b. Sindrom abdominal: semne și simptome ce mimează o apendicită acută.

c. Sindrom meningeal: semne și simptome care sugerează o meningită.

d. Sindrom lombalgic: durere lombară cu debut acut sau insidios, de diferite intensități.

Febra este de obicei ușoară. La examinare se constată durere la palpare, torticolis și contractură musculară paravertebrală, limitarea mișcărilor segmentului spinal respectiv, slăbiciune musculară. Palparea abceselor este dificil de realizat, iar, când se poate, se găsesc în mod obișnuit la distanță de sediul infecției.

Semnele neurologice sunt mai frecvente în afectările superioare și de obicei implică mai multe grupe nervoase. Odată apărute, ele progresează rapid dacă nu se intervine chirurgical pentru drenajul abceselor.

Diagnostic. În diagnosticarea infecțiilor spinale nici o metodă nu este 100% efectivă, culturile fiind uneori negative, deși tehnica de obținere a probelor a fost corectă.

Leucocitoza poate fi prezentă, dar este nespecifică, iar la sugari și pacienți imunodeprimați găsim leucopenie. Markerii inflamatori sunt de obicei crescuți, dar sunt nespecifici, fiind mai utili în supravegherea postchirurgicală (valori anormale la 4 săptămâni postchirurgical trădează o infecție persistentă). [1,12]

Hemoculturile pozitive sunt utile în diagnosticarea și tratamentul infecțiilor spinale, dar de obicei frisoanele (care trădează bacteriemia) sunt absente.

Puncția aspirativă este cea mai folosită metodă de diagnosticare a infecțiilor spinale, dar uneori ea este negativă. Nu este lipsită de riscuri, motiv pentru care este de preferat a se realiza sub control CT, mai ales pentru localizările cervicale și toracale.

Semnele radiologice de infecție spinală apar între 2 săptămâni și 3 luni de la debutul infecției și sunt reprezentate de diminuarea spațiului intervertebral, neregularitatea platourilor vertebrale sau pierderea contururilor lor normale, geode subcondrale și formarea de os sclerotic; uneori poate fi evidențiată tumefacția părților moi paravertebrale. Tardiv apar fracturi vertebrale, cifoză segmentară, anchiloză osoasă. Pentru infecția tuberculoasă este specifică apariția calcificărilor în părțile moi paravertebrale. [1,11,12]

Tomografia computerizată este mult mai utilă decât radiografia în depistarea infecțiilor spinale, având rolul de a evidenția compresia elementelor neurale de către abces sau fragmentele osoase și gradul afectării directe a acestora.

RMN identifică țesuturile infectate, dar nu poate face diferențierea între agenții piogenici și cei specifici. Are și unele inconveniente legate de posibilitatea apariției artefactelor (datorită greutății pacienților de a sta nemișcați complet pe perioada examinării din cauza durerii), neputând fi utilizată la pacienți claustrofobi. [12]

Scintigrafia poate fi utilizată în diagnosticul infecțiilor spinale, dar este mult mai valoroasă în aprecierea evoluției post-tratament.

Tratament. Tratamentul antibiotic reprezintă terapia primară în infecțiile spinale. Antibioticul este ales în funcție de sensibilitatea agentului patogen identificat și de gradul de penetrabilitate al acestuia la nivelul discului intervertebral. Calea de administrare este intravenoasă, iar durata este de 6 săptămâni, după care se continuă cu tratament oral până la normalizarea valorilor VSH. [1,3,8,12]

Tratamentul chirurgical are ca scop drenajul abceselor, eventual asociat cu realizarea unor artrodeze.

SPONDILODISCITELE NESPECIFICE

Sunt mai frecvente la bărbați decât la femei, iar la adulți mai frecvente decât la copii. *Stafilococul auriu* este germenul cel mai des implicat, iar la toxicomani *Pseudomonas aeruginosa.* La copii se manifestă prin febră, dificultăți la mers, stare generală alterată, iritabilitate. Copiii acuză dureri la flexia coloanei, iar semnele neurologice de obicei lipsesc. La copiii mai mari primul simptom îl poate constitui durerea abdominală. [1,9]

Radiografiile sunt de obicei negative, eventual pot arăta diminuarea spațiului intervertebral. Explorările de laborator relevă doar o creștere a VSH. Mai utile sunt RMN și scintigrafia în diagnosticul infecției spinale.

Hemoculturile sunt pozitive, mai ales dacă sunt recoltate în timpul episoadelor febrile de început. Puncția aspirativă, ghidată CT, este indicată la pacienți imunodeprimați sau care nu răspund la tratamentul antibiotic.

Tratamentul constă în imobilizarea pacientului la pat și utilizarea antibioterapiei intravenoase până când pacientul se poate mobiliza confortabil, urmat de antibioterapie orală pentru 3 săptămâni.

Tratamentul chirurgical este rareori indicat, în 25% din cazuri apărând o artrodeză spontană.

La copiii sub 6 ani, etiologia este de obicei virală, motiv pentru care nu se indică puncție aspirativă și nici tratament antibiotic.

La adulți, spondilodiscitele apar prin inoculare directă, cel mai adesea postoperator sau după discografii. Diagnosticul este greu de stabilit și de obicei este întârziat; RMN este cea mai bună metodă de diagnostic. Durerea este simptomul principal, iar puncția aspirativă identifică germenul doar în 50% din cazuri. Tratamentul este în principal antibiotic și continuat până când se normalizează VSH. [9,12]

Infecția spațiului epidural este mai crescută la pacienții imunodeprimați, având tendința de a afecta 3-5 vertebre, cu posibilitatea afectării întregului canal spinal. Apar mai frecvent în regiunile lombare și toracale, în special în porțiunile dorsală și laterale ale spațiului epidural. Semnele clinice constau în febră, semne de iritație meningeală (radiculită, rigiditatea gâtului, test pozitiv de ridicare a membrului pelvin) și apariția rapidă (în câteva zile) a simptomelor neurologice. [12]

Tratamentul principal este cel chirurgical de drenaj al abceselor, asociat antibioterapiei. În cazul abceselor subdurale se practică durotomie fără deschiderea arahnoidei, drenaj minuțios și sutura sacului dural. În cazul abceselor dorsale și laterale se practică laminectomie, evacuare și drenaj aspirativ.

SPONDILODISCITELE SPECIFICE

Spondilodiscitele fungice apar de obicei la pacienți imunodeprimați, cel mai frecvent fiind implicați *Aspergillus* și *Cryptococcus*. Au evoluție lentă, durerea este mai redusă decât în cazul infecțiilor piogenice. La examenul clinic și paraclinic decelăm durere, slăbiciune musculară și creșterea VSH. Tratamentul este de obicei medicamentos antifungic. [4,12]

În *bruceloză* este afectată în principal coloana lombară. Tratamentul este în principal antibiotic pentru 4 luni, cu monitorizarea periodică imunologică. Tratamentul chirurgical este indicat în caz de afectare neurologică. [12]

Tuberculoza spinală afectează în principal regiunea toracolombară. Se caracterizează prin apariția foliculilor tuberculoși cazeinici, cu sau fără puroi. Granuloamele conțin limfocite, celule epitelioide și celule gigante tip Langerhans, cu cazeum central. Nu afectează discul intervertebral și se extinde prin ligamentele longitudinale anterior și posterior. [1,9]

Simptomele apar insidios în primele stadii ale bolii, cu slăbiciune musculară, febră, transpirații nocturne, scădere ponderală. Durerea apare tardiv și se asociază cu apariția fracturilor și a paraliziei. Afectarea cervicală poate determina disfagie, paralizia nervului laringeu recurent și stridor, iar în caz de eroziune a vaselor mari, moarte subită. [9,12]

Inițial radiografia relevă ușoară diminuare a spațiului intervertebral, iar tardiv tumefacția părților moi, calcificări paravertebrale, fracturi pe os patologic, colaps vertebral. Scintigrafia cu Gallium este utilă în special la pacienți cu tuberculoză diseminată. [Fig. 1]

Fig. 1. Tuberculoză vertebrală toracală.

Diagnosticul se pune pe identificarea germenului prin biopsie percutanată ghidată CT sau biopsie incizională.

Tratamentul constă în asocierea tratamentului chirurgical la cel tuberculostatic, această asociere având cel mai bun rezultat în ceea ce

privește deformările vertebrale, recurența, apariția și rezoluția paraliziilor. Tratamentul chirurgical este indicat în cazul afectării plurivertebrale (risc crescut de cifoză), în cazul rezistenței la chimioterapice sau în caz de recurență a bolii, cifoza severă peste 40° la adult, cifoza copiilor, compresie medulară, afectare progresivă a funcției respiratorii sau cardiace datorată abceselor paravertebrale, progresia cifozei. [12,13]

În cazul pacienților cu tuberculoză recentă, în stadiu incipient, fără modificări de arhitectonică articulară, se indică tratament chimioterapic în asociere cvadruplă (Isoniazidă, Rifampicină, Pirazinamidă și Etambutol/ Streptomicină) timp de 1 an, nefiind necesară imobilizarea, iar kinetoterapia se instituie imediat după dispariția durerii. [1,3,9,12]

Pentru pacienții cu tuberculoză în stadiu avansat, cu distrucții mari osteoarticulare, se instituie tratament chimioterapic în cvadruplă asociere pentru 1,5 ani. Odată cu biopsia se efectuează simultan operația Hodgson (debridare largă, sechestrectomie și somatodeză cu autogrefă iliacă), instrumentația anterioară sau posterioară transpediculară permițând mobilizarea precoce. [6,7]. La pacienții cu cifoză sub 40° sau abcese paravertebrale mici nu se indică intervenție chirurgicală și nici imobilizare la pat. În cazul apariției fenomenelor neurologice (morb Pott), la operația Hodgson se asociază decompresia anterioară a canalului vertebral cu eradicarea totală a leziunilor extradurale, pentru a preveni dezvoltarea fibrozei perifocale. [6,7,9,12]

BIBLIOGRAFIE

1. Antonescu D., Barbu D., Niculescu D.L., Panait Ghe., Popescu M., Purghel F., Stănculescu D., Stoica C., Cristea Șt., Elemente de Ortopedie și Traumatologie. Edit. Publistar, București, 2001, p. 283-311.
2. Batson O.V., The vertebral vein system as a mechanism for the spread of metastases. Am J Roentgen Radium Ther 1942;48:715.
3. Cristea Șt., Infecții osteo-articulare, În Ceaușu E. (sub red.), Curs de boli infecțioase. Edit. Univ. Carol Davila, 2003. ISBN 973-8047-89-7.
4. Eismont F.J., Bohlman H.H., Soni P.L., et al, Pyogenic and fungal vertebral osteomyelitis with paralysis. J. Bone Joint Surg 1983;65-A:19:29.
5. Fraser R.D., Osti O.L., Vernon-Roberts B., Discitis following chemonucleolysis: an experimental study. Spine 1986;11:679.
6. Hodgson A.R., Stock F.E., Anterior spinal fusion: a preliminary communication on the radical treatment of Pott's disease and Pott's paraplegia. Br J Surg 1956;44:266.
7. Hodgson A.R., Stock F.E., Anterior fusion. In Rob C., Smith R. (eds.), Operative surgery service, Vol. IX. Butterworth and Co, Ltd., London, 1960.
8. Popescu G.A., Codiță I., Talapan D., Șerban R., Ruja G., Diagnosticul, profilaxia și tratamentul infecțiilor determinate de Staphylococcus aureus meticilinorezistent (MRSA). Edit. Szekely, 2012, reactualizat 2016.
9. Popescu I., Ciuce C. În Antonescu D.M. (coordonator), Tratat de Chirurgie, ed. a 2-a, Vol. II. Edit. Academiei Române, București, 2012, p. 565-599.
10. Puig-Guri J., Pyogenic osteomyelitis of the spine: differential diagnosis through clinical and roentgraphic observations. J Bone Joint Surg 1946;28:29.

11. Waldvogel F.R., Vasey H., Osteomyelitis: the past decade. N Engl J Med 1980;303:360.
12. Wood G.W. In Crenshaw A.H. (ed.), Campbell's Operative Orthopaedics, 8th ed., Vol. V, 1992, p. 3791-3823.
13. Yau A.C.M.C., Hsu L.C.S., O'Brien J.P., Hodgson A.R., Tuberculous kyphosis: correction with spinal osteotomy, halo-pelvic distraction and anterior and posterior fusion. J Bone Joint Surg 1974;56-A:1419.

ARTRITA INFECȚIOASĂ

Definiție. Artrita infecțioasă *(AI)* este o reacție inflamatorie la nivelul articulației, secundară unei infecții provocate de diferite microorganisme.

Patogeneză și factori predispozanți. Cel mai frecvent, artritele septice (bacteriene) apar prin însămânțarea directă hematogenă a sinovialei. Factorii care predispun la artrite septice sunt vârsta copilăriei (la sugari capilarele perforează platoul de creștere al epifizei, realizând o comunicare între os și spațiul articular), terapia imunosupresivă, alcoolismul, abuzul de droguri i.v., unele boli sistemice cronice (diabet zaharat, neoplazii), hemoglobinopatiile, deficitul de complement sau imunoglobuline, disfuncția celulelor fagocitare, artrita cronică și afecțiuni articulare anterioare (ex., boala Lyme), boli cu transmitere sexuală. [5,6,12]

Infecția poate surveni ca o complicație a artroscopiei, injectării intraarticulare de glucocorticoizi sau chirurgiei de protezare articulară. Uneori, în istoricul unei artrite septice există un traumatism articular minor care poate fi deseori neglijat. Traumatismele și injecțiile intraarticulare sunt răspunzătoare de apariția infecțiilor articulare prin alterarea integrității capilarelor, urmată de însămânțarea germenilor (în sinoviala traumatizată și sângerândă sau în exsudatul articular) cu ocazia unei bacteriemii tranzitorii și necunoscute. [4]

Un focar de infecție extraarticular (ex., un abces cutanat) poate fi identificat la aproximativ 25% din pacienți și poate fi util în stabilirea etiologiei și alegerea antibioticului înainte ca rezultatele culturilor lichidului articular să devină disponibile.

Sinoviala este bine vascularizată și nu are membrană limitantă, ceea ce permite germenilor prezenți în sânge, cu ocazia unor bacteriemii, să ajungă în spațiul articular. În artritele induse experimental, microorganismele se găsesc răspândite în sinovială la 1-2 ore după inoculare,

iar după 2 zile se constată congestie vasculară, infiltrare leucocitară și hiperplazia celulelor care căptușesc sinoviala. În absența unui răspuns eficient al gazdei, modificările locale progresează spre revărsat purulent și formare de microabcese în interiorul sinovialei și al osului subcondral. Presiunea intraarticulară crescută determină ischemie și perturbă biomecanica cartilajului și nutriția. Formarea de țesut de granulație și eliberarea de enzime condrolitice contribuie la distrucția cartilajului articular, a osului subcondral și a capsulei articulare. Mecanismele imune ale gazdei au un rol important în dezvoltarea și menținerea inflamației sinoviale. Produșii bacterieni, cum ar fi endotoxinele, exotoxinele și peptidoglicanii peretelui bacterian, induc artrită acută și cronică la animalele de laborator. Depozitarea de complexe imune în sinovială și țesuturile periarticulare poate fi urmată de o sinovită sterilă în faza de convalescență a unor infecții bacteriene și virale. Pacienții care fac artrită postinfecțioasă sau sindrom Reiter după o infecție a tractului intestinal cu: *Salmonella, Shigella, Campylobacter* și *Yersinia* posedă antigenul HLA-B27. [4]

Agenții etiologici ai AI sunt: bacteriile, virusurile, mycobacteriile și fungii.

Etiologia artritelor bacteriene este dominată de cocii Gram pozitivi, dintre care *Staphylococcus aureus* este cel mai frecvent implicat, urmat în ordinea frecvenței de pneumococi, streptococi de grup A, B, C, G și streptococii viridans. Streptococii de grup B sunt cauză importantă de artrită la nou-născuți, iar streptococii de grup G sunt o cauză frecventă de artrită septică la pacienții imunocompromiși. *Staphylococcus epidermidis* este cauza principală a infecțiilor protezelor articulare. Se estimează că 75% din artritele septice negonococice sunt datorate cocilor Gram pozitivi. Dintre germenii Gram negativi, cel mai important este *Neisseria gonorrhoeae,* urmat de *Pseudomonas aeruginosa* (responsabil de artrita septică la toxicomanii i.v., și nou-născuți) și *Haemophilus influenzae* tip b (cauză importantă de artrită septică la copiii între 6 luni și 4 ani). [4,5,12]

În etiologia artritelor virale cele mai frecvente virusuri sunt *virusul rubeolic, virusul hepatitic B* (aceste virusuri provocând poliartrite prin depuneri de complexe imune), *virusul urlian* și *parvovirusul.*

Tablou clinic. Incidența artritelor septice variază între 2-5/100 000 pe an în populația generală, între 28-38/100 000 pe an la pacienții cu artrită reumatoidă și între 40-68/100 000 pe an la pacienții cu o proteză articulară și alte implanturi ortopedice. [4]

Artritele septice negonococice se prezintă în majoritatea cazurilor ca o sinovită monoarticulară (numai 10-20% din cazuri pot fi poliarticulare), afectând cu predilecție articulațiile mari. Atât în artritele bacteriene, cât și în cele produse de Mycobacterium tuberculosis, genunchiul

este articulația cel mai frecvent afectată (atât la copii, cât și la adulți), urmat de șold. Glezna, articulația pumnului, cotului, umărului, cea sternoclaviculară și sacroiliacă sunt implicate mai rar. Articulațiile interfalangiene sunt rar afectate în artritele bacteriene, cu excepția bolnavilor cu sinovită gonococică sau infecție mycobacteriană. [4]

Artritele cu coci Gram pozitivi se prezintă frecvent ca o boală acută cu simptome generale și febră (în 60-80% din cazuri), acompaniate de tumefacție, durere, căldură și reducerea mișcărilor la nivelul articulației implicate. În artrita septică a șoldului, prezența lichidului articular poate fi greu de apreciat, iar durerea poate fi minimă sau proiectată la nivelul canalului inghinal, feselor, regiunii laterale a coapsei sau regiunii anterioare a genunchiului. [4,12]

Semnele de inflamație pot fi mascate la pacienții care primesc glucocorticoizi sau altă medicație imunosupresivă și la cei cu boli debilitante cronice.

Sacroileita septică este frecvent produsă de *S. aureus* sau *streptococii* de grup A, B, C, G. Apare cu preponderență la sugari, copii și adulți tineri, fiind însoțită de febră și durere la deplasare. La examenul local se constată durere în flexie, abducție, rotație externă și la extensia șoldului controlateral. [4,12]

Spre deosebire de artritele cu coci Gram pozitivi, cele cu bacili Gram negativi au o evoluție puțin simptomatică, manifestările articulare fiind mai puțin zgomotoase. Aceste particularități întârzie diagnosticul în artritele cu bacili Gram negativi (de obicei la 3 săptămâni de la episodul simptomatic), astfel încât la momentul diagnosticului pot coexista cu osteomielită. [4]

Infecția protezelor articulare se asociază de simptome discrete, iar această evoluție frustă întârzie diagnosticul cu 2-8 luni. *Staphylococcus epidermidis* și *Staphylococcus aureus* sunt responsabili de majoritatea acestor infecții; alți germeni mai rar întâlniți sunt bacilii Gram negativi, anaerobii sau uneori infecțiile polimicrobiene. [4]

Infecțiile apar la 1-4 % din protezele urmărite timp de 10 ani și sunt mai frecvente după intervenția de revizie a unei articulații înlocuite total în prealabil. Aceste infecții se însoțesc de osteomielită la locul de implantare; eradicarea infecției necesită îndepărtarea protezei. Unii agenți infecțioși afectează cu predilecție anumite articulații. Spondilita se asociază frecvent cu discita și cu infecția corpilor vertebrali adiacenți în spondilodiscită. Bacterii cum ar fi: *S. aureus, Brucella, Salmonella* și *Mycobacterium tuberculosis* afectează preferențial coloana vertebrală. La toxicomanii i.v., infecția cu *Pseudomonas aeruginosa* poate să apară la nivelul articulațiilor sternoclaviculară și sacroiliacă. [4,12]

Artrita gonococică se întâlnește frecvent la adulții tineri. Clinic, există două forme distincte: o formă în care pacienții prezintă semne

sistemice cu febră, frisoane, leziuni cutanate și un sindrom poliarticular. Artralgiile sunt migratorii, frecvent sunt implicate: genunchiul, umărul, articulația pumnului și articulațiile interfalangiene ale mâinii. [4]

La acești bolnavi hemoculturile sunt frecvent pozitive, în primele 2 zile de la debutul bolii, în timp ce culturile din lichidul articular se pozitivează rar. Neisseria gonorrhoea poate fi izolată din secrețiile genitale, rectale și faringiene. Leziunile cutanate sunt inițial sub formă de papule eritematoase sau petesiale, apoi devin vezicule sau pustule. Durata leziunilor este de 3-4 zile. În absența tratamentului, pacientul poate prezenta episoade recurente de erupție și poliartralgii.

Un tablou similar (cu rash și artrită) poate fi produs și de alte bacterii ex.: *Haemophilus influenzae, Moraxella osloenis, Neisseria meningitidis.* [4]

A doua formă clinică a artritei gonococice se caracterizează printr-o infecție supurativă monoarticulară, cu izolarea bacteriei din lichidul sinovial. Uneori monoartrita poate fi precedată de poliartralgii tranzitorii. [4]

Artritele infecțioase de etiologie virală (ex., *v. rubeolic*) afectează mai multe articulații, în special articulațiile interfalangiene, ale pumnului, genunchiului, gleznei și cotului.

Bursitele septice: *Staphylococcus aureus* produce 95% din bursitele acute ale olecranului și se deosebește de artrita cotului prin localizarea inflamației proximal de olecran și absența durerii articulare la mobilizare. Frecvent S. aureus poate produce bursita prepatelară sau a tuberculului tibial după traumatisme minore. La pacienții cu artrită reumatoidă, bursita poate fi prima manifestare a unei artrite infecțioase. [4]

Diagnostic:

Diagnostic de laborator. În AI de etiologie bacteriană și cu Mycobacterium tuberculosis, VSH-ul este crescut. La copii, artritele bacteriene prezintă frecvent leucocitoză cu neutrofilie, în timp ce la adulți numărul leucocitelor poate să rămână nemodificat. Analiza lichidului sinovial este esențială în diferențierea unei artrite infecțioase de una neinfecțioasă. Aspectul lichidului articular (obținut prin artrocenteză percutanată) în artrita bacteriană este de obicei tulbure sau purulent, deși la 10-20% din bolnavi poate fi serosanguinolent. Numărul de leucocite în lichidul sinovial depășește frecvent 50 000/mm^3, din care >75% sunt polimorfonucleare. Numărul crescut al leucocitelor și formula acestora nu este totuși specifică artritelor septice, putând fi întâlnită și în artrita reumatoidă sau gută. În artritele virale, numărul leucocitelor din lichidul articular este puțin crescut, iar în formulă găsim preponderent mononucleare. Colorația Gram a lichidului sinovial este importantă în orientarea etiologiei artritelor bacteriene: frotiurile colorate sunt pozitive în 75-95% din infecțiile cu coci Gram pozitivi și în 50% din cele cu bacili Gram negativi. Decisive în precizarea diagnosticului etiologic sunt hemoculturile și culturile lichi-

dului articular pe medii aerobe și anaerobe, care permit izolarea germenului. Dacă se suspectează o artrită gonococică se vor preleva, de asemenea, pe medii speciale pentru gonococ: exsudat faringian, rectal, secreție cervicală sau uretrală. Procentul de pozitivitate a culturilor din lichidul articular este de peste 90% în artritele negonococice și sub 50% în cele gonococice. Pentru infecțiile cu mycobacterii și fungi rata pozitivării culturilor este mai mare în cazul însămânțării de țesut sinovial comparativ cu lichidul sinovial. Folosirea tehnicilor rapide de detectare a ADN-ului bacterian în lichidul și țesutul sinovial, cu ajutorul reacției polimerazei în lanț (PCR), permite diagnosticul unor infecții cu: *Yersinia, Chlamydia, Mycoplasma, Ureaplasma, Borrelia burgdorferi, Neisseria gonorrhoeae.* Tehnica este utilă în infecțiile cu germeni pretențioși și la pacienții parțial tratați. [4,7,10]

Examen radiologic și imagistic. Semnele radiologice vizibile la evaluarea inițială sunt distensia capsulei articulare și inflamarea țesuturilor moi periarticulare (cu excepția artritei secundare unei osteomielite). Filmele efectuate precoce sunt utile în stabilirea liniei de bază. Modificările distructive se evidențiază frecvent după a 2-a – a 3-a săptămână de infecție netratată, când apar: decolarea periostului, osteoporoza juxtaarticulară, eroziunile osoase ale suprafeței articulare și îngustarea spațiului articular. [4]. În infecția protezelor articulare semnele radiologice evidențiază luxarea protezei și osteomielita. [10]. În cazul artritei stafilococice sau cu bacili Gram negativi, tomografia computerizată (CT) sau rezonanța magnetică (RMN) sunt utile în special în cazul afectării articulației sternoclaviculare sau a șoldului (articulații greu vizualizate prin tehnicile convenționale). TC și RMN pot să evidențieze o prindere osoasă extensivă și abcese parasinoviale (care pot scăpa radiografiilor de rutină), cu implicații importante privind intervenția chirurgicală și durata terapiei antimicrobiene. [4,10,12]

Tratament. Tratamentul artritelor bacteriene constă în terapie antimicrobiană parenterală, drenaj și repaus articular. [1,2,12]. Nade a stabilit principiile de tratament al artritelor infecțioase [12]:

1. Articulația trebuie bine drenată.

2. Antibioticul trebuie administrat pentru a diminua efectele sistemice ale sepsisului.

3. Articulația trebuie pusă în repaus într-o poziție stabilă.

Antibioterapia empirică în artrita bacteriană se începe după prelevarea hemoculturilor, prelucrarea lichidului articular (frotiuri colorate Gram, însămânțare pe medii), efectuarea hemogramei și a testelor biochimice. Alegerea inițială a antibioticului depinde de rezultatul frotiului colorat Gram, vârsta pacientului și va fi revizuită în funcție de rezultatele culturilor. Majoritatea antibioticelor folosite în tratamentul artritelor

septice atinge niveluri terapeutice la nivelul articulației după administrarea parenterală. Injectarea intraarticulară de antibiotice nu este necesară în tratamentul artritelor septice, putând fi cauza unei sinovite chimice. [8,12]

Când se suspectează clinic sau pe frotiul Gram *S. aureus*, terapia constă într-o penicilină rezistentă la penicilinază, de ex. Oxacilină, 8-12 g/zi, i.v., divizată la 4 ore la adult, și 150 mg/kg/zi, i.v., divizată la fiecare 4-6 ore la copii. În caz de alergie la peniciline sau S. aureus rezistent la meticilină, se recomandă Vancomicină, 1 g i.v. la 12 ore pentru adulți. Dacă frotiul Gram sugerează etiologia *streptococică*, se va folosi Penicilină G, i.v., 12-18 milioane U/zi pentru adult, repartizate la 4 ore; ca alternativă poate fi folosită Cefazolina sau Vancomicina. Când pe frotiu se văd coci Gram negativi, se recomandă Ceftriaxonă 2 g/zi i.v., la adulți, și 50 mg/kg/zi la copii; tratamentul alternativ este cu Cefotaxim, 6-8 g/zi i.v. pentru adult, divizat la 8 ore. În situația în care pe frotiu nu se văd germeni, pentru artritele acute septice comunitare terapia de primă intenție este cu Ceftriaxonă sau Cefotaxim (care acoperă gonococii, streptococii și S. aureus), până la pozitivarea culturilor și testarea sensibilității. În cazul artritelor septice secundare mușcăturilor de câine, pisică se poate folosi Ampicilină-Sulbactam i.v., 6-9 g de ampicilină pe zi la adult, divizată la 4 ore (cu acțiune bună pe diverse specii de *Pasteurella* și *Capnocytophaga*). Durata tratamentului antimicrobian este de obicei de 3-6 săptămâni în cele stafilococice, de 3 săptămâni în artritele streptococice și cu bacili Gram negativi. Artrita gonococică se tratează parenteral încă 2 zile de la ameliorarea clinică, apoi se continuă pe cale orală până la 10 zile de tratament. Artrita septică gonococică necesită 3 săptămâni de antibioterapie parenterală. [4]

În cazul artritelor iatrogene postoperatorii germenul responsabil este Staphylococcus aureus meticilino-rezistent, care este sensibil la Vancomicină sau Linezolid. [8]. Literatura de specialitate [1,3,6,10,11,12], în cazul suspiciunii de artrită septică nozocomială sau infecții ale implanturilor protetice ortopedice, recomandă instituirea antibioterapiei parenterale de primă intenție (până la obținerea rezultatelor bacteriologice: frotiu, culturi ale lichidului sinovial) care constă în asocierea a 2 antibiotice, ce va cuprinde obligatoriu *Vancomicină i.v.* (pentru a acoperi germenii Gram pozitivi, incluzând stafilococul meticilino-rezistent), iar al doilea va fi o *Cefalosporină de generația III/IV*, pentru acoperirea bacteriilor Gram negative.

Dacă prelevările bacteriologice intraoperatorii se pozitivează sau dacă evoluția clinică postoperatorie este una septică – acest tratament devine prelungit curativ.

După obținerea rezultatelor bacteriologice, se dezescaladează terapia antiinfecțioasă la monoterapie, în funcție de sensibilitatea patogenu-

lui izolat. Dacă culturile rămân negative, iar evoluția clinică și sindromul inflamator se remit sub prima variantă terapeutică, nu se modifică schema inițială 4 săptămâni.

Alte modalități terapeutice. Drenajul lichidului articular purulent în primele 5-7 zile de tratament este esențial în: calmarea durerii, diminuarea riscului de apariție a unor loji și de necroză prin presiune, îndepărtarea produșilor condrolitici care inițiază distrugerea cartilajului în articulație. Se poate institui un sistem de instilație-aspirație. Drenajul lichidului purulent ameliorează activitatea bactericidă a neutrofilelor și anumitor antibiotice, de asemenea permite studiul lichidului privind numărul și formula leucocitară, ca o modalitate de evaluare a tratamentului. [2,12]

Apariția unor loji, cloazonarea infecției, persistența culturilor pozitive și a lichidului purulent sunt indicații pentru practicarea artroscopiei sau a drenajului deschis pe cale artrotomică. [12]. În general, drenajul chirurgical este indicat în artrita șoldului (în special la copii), artritele septice ale umărului, genunchiului, cotului, gleznei.

Artroscopia este o alternativă a drenajului chirurgical deschis, care permite vizualizarea țesutului articular, sinovectomia, lizarea aderențelor, drenajul pungilor de puroi și debridarea materialului necrotic. [Fig. 1]. Se obține o vindecare mai rapidă și scurtarea perioadei de recuperare. [4]. Se poate repeta periodic până la vindecarea completă.

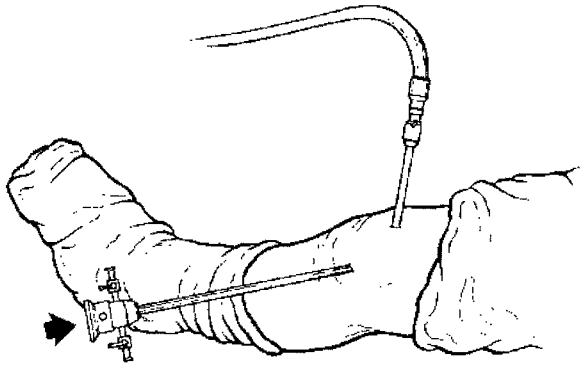


Fig. 1. Artroscopie de genunchi.

În general, imobilizarea articulației infectate este indicată, iar în timpul fazei acute a bolii unii recomandă tracțiuni transscheletice, până la dispariția durerii și a semnelor inflamatorii. Practic, articulația trebuie menținută într-o poziție funcțională, iar, odată cu dispariția durerilor, se va începe mobilizarea pasivă, care are rolul de a inhiba apariția aderențelor și a panusului, favorizând nutriția cartilajului. După diminuarea

inflamației se va trece la exerciții active, recuperatorii; uneori articulația rămâne în anchiloză, necesitând intervenții chirurgicale de mobilizare și de corecție a deformărilor, însă trebuie avut în vedere riscul reactivării infecției. [2,4,12]

Bursita stafilococică răspunde la antibioterapie și una sau mai multe aspirații.

BIBLIOGRAFIE

1. AAOS Clinical Practice Guidelines Diagnosis of PJI (2017). www.aaos.org/research.
2. Antonescu D., Barbu D., Niculescu D.L., Panait Ghe., Popescu M., Purghel F., Stănculescu D., Stoica C., Cristea Șt., Elemente de Ortopedie și Traumatologie. Edit. Publistar, București, 2001, p. 283-311.
3. Bertazzoni M.E., Benini A., Magnan B., Release of gentamicin and vancomycin from temporary human hip spacers in two stage revision of infected arthroplasty. J Antimicrob Chemother 2. 2004;53(2):329-334.
4. Cristea Șt., Infecţii osteo-articulare. În Ceauşu E. (sub red.), Curs de boli infecţioase. Edit. Univ. Carol Davila, 2003. ISBN 973-8047-89-7.
5. Maladies Infectieuses et Tropicales 2012-13. In E. Pilly, Infections ostéoarticulaires, p. 233.
6. Mandell-Douglas, Methods of practice of infectious diseases, ed. a 6-a. 2005.
7. Mathews C.J., Septic arthritis, current diagnosis and therapeutic algorithm. In Current Opinion in Rheumatology. 2008;20:457-462.
8. Popescu G.A., Codiță I., Talapan D., Șerban R., Ruja G., Diagnosticul, profilaxia și tratamentul infecțiilor determinate de Staphylococcus aureus meticilinorezistent (MRSA). Edit. Szekely, 2012, reactualizat 2016.
9. Sharff K.A., Richards E.P., Townes J.M., Clinical Management of Septic Arthritis. Curr Rheumatol Rep 2013;15:332.
10. Spangehl M.J., Bassam A., Masri J., O'Connell X., et al, Prospective Analysis of Preoperative and Intraoperative Investigations for the Diagnosis of Infection at the Sites of Two Hundred and two revision, Total Hip Arthroplasties. J Bone Joint Surg Am 1999 May;81:672-683.
11. Tsukayama D.T., Estrada R., Gustilo R.B., Infection after Total Hip – A Study of the Treatment of one hundred and six Revision Infections. J Bone Joint Surg Am 1996 Apr;78:512-523.
12. Wood G.W. In Crenshaw A.H. (ed.), Campbell's Operative Orthopaedics, 8th ed., Vol. V. 1992, p. 3791-3823.

INFECȚII ALE SISTEMULUI LIMFATIC

Stela Halichidis, Irina Ianache

LIMFADENOPATIA LOCALIZATĂ ȘI GENERALIZATĂ

În organismul uman există aproximativ 600 de ganglioni limfatici, din care 60-70 sunt localizați la nivelul capului și gâtului.

Limfadenopatia reprezintă mărirea în volum a ganglionilor limfatici (depășind 1 cm diametru), ce apare secundar invaziei sau propagării celulelor inflamatorii sau neoplazice la acest nivel. Cele mai frecvente cauze sunt reprezentate de infecții, neoplazii și boli autoimune, dar au fost descrise și cauze iatrogene etc. [1,2]

Cel mai ușor se depistează prin palpare ganglionii din zona gâtului (laterocervicali, suboccipitali, submandibulari), axilari și inghinali, dar, în caz de limfadenopatie, se pot evidenția și alte grupe ganglionare. În acest context putem vorbi despre:

– *limfadenopatie localizată,* când ganglionii sunt măriți într-o singură zonă a corpului;

– *limfadenopatie generalizată,* când sunt prezenți ganglioni cu diametrul de peste 1 cm în mai multe zone.

În funcție de durată, limfadenopatiile se clasifică în [3]:

– *acute* – 2 săptămâni;

– *subacute* – 4-6 săptămâni;

– *cronice* – cel puțin 6 săptămâni.

Limfadenita reprezintă limfadenopatia însoțită de semne de inflamație (durere, eritem). Pot fi prezente și alte simptome, determinate de afecțiunile asociate.

Istoric. Rolul ganglionilor limfatici este cunoscut încă din antichitate, de pe vremea lui Hipocrate. Cercetările privind circulația limfatică se intensifică după anul 1600, când medicii și anatomiștii din acea perioadă realizează descrieri importante ale sistemului limfatic. Acesta a fost descris pentru prima dată în secolul al XVII-lea, în mod independent, de către Olaus Rudbeck și Thomas Bartholin. Efectuând o serie de disecții pe cadavre, danezul Thomas Bartholin studiază sistemul limfatic și corelațiile acestuia cu sistemul circulator. În anul 1652 el descoperă *ductus thoracicus*, care fusese deja observat de către anatomistul francez Jean Pecquet (1622-1674). [4]

Cercetările ulterioare au descris rolul ganglionilor limfatici ca stații pe traseul sistemului limfatic, precum și numeroase afecțiuni care determină mărirea lor.

Etiologie. Deoarece ganglionii limfatici participă la răspunsul imun al organismului, un număr mare de infecții, afecțiuni inflamatorii sau neoplazii reprezintă posibile cauze, care variază în funcție de vârstă, factorii de risc sau afecțiunile asociate. Cele mai frecvente limfadenopatii sunt idiopatice și autolimitate.

Cele mai severe cauze ale limfadenopatiei sunt: neoplaziile, infecția HIV și tuberculoza.

Afecțiunile maligne reprezintă mai puțin de 1% din cazurile care se prezintă la medicii de familie. [5]. Cel mai frecvent sunt implicate leucemiile la copii sau boala Hodgkin la adolescenți. Limfadenopatiile au fost frecvent asociate cu limfomul non-Hodgkin. [6]

Cauze infecțioase ale limfadenopatiei:

- *Virusuri:* adenovirusurile, virusul rubeolic, HIV, virusul hepatitic B, virusurile herpetice: Herpes simplex, Cytomegalovirus, Epstein-Barr etc.
- *Bacterii:* orice infecție bacteriană localizată sau de vecinătate poate determina adenopatie satelită, ganglionii limfatici reprezentând o stație în calea infecției;
  - cele mai frecvente infecții de acest gen sunt: infecțiile streptococice, stafilococice, boala zgârieturii de pisică (Bartonella henselae), sifilisul, infecțiile cu transmitere sexuală (limfogranulomatoză veneriană, gonoree etc.);
  - în afara infecțiilor de vecinătate există și infecții bacteriene sistemice, în cadrul cărora pot apărea limfadenopatii: tularemia, bruceloza, pesta, febra tifoidă, boala Lyme, infecția cu Yersinia, tuberculoza/mycobacterii atipice (tuberculoza este o cauză frecventă de limfadenopatii atât la adulți, cât și la copii, mai ales în zonele tropicale; este frecvent asociată cu infecția HIV, motiv pentru care toți pacienții cu tuberculoză trebuie testați

HIV – incidența TB extrapulmonară la pacienții seropozitivi HIV depășește valoarea de 50%). [7]

- *Fungi:* coccidiomicoza, histoplasmoza, actinomicoza.
- *Protozoare:* toxoplasmoza, tripanosomiaza africană (boala somnului), tripanosomiaza americană (boala Chagas), leishmanioza viscerală (boala Kala-azar). [8]

Limfadenopatiile asociate infecțiilor de căi respiratorii superioare sau adiacente unor infecții locale ale țesuturilor moi reprezintă cam două treimi din totalul cazurilor.

Limfadenopatii pot apărea și după administrarea anumitor medicamente: allopurinol, atenolol, captopril, carbamazepină, cefalosporine, compuși de aur, hidralazină, hidantoină, penicilină, fenitoină, primidonă, pirimetamină, chinidină, sulfonamide, sulindac [8], vaccinuri (antivariolic) sau seruri (boala serului).

Limfadenopatiile pot fi determinate și de boli autoimune (lupusul eritematos sistemic, sarcoidoza, artrita juvenilă sistemică – boala Still, dermatomiozita etc.), boli de tezaurizare (boala Gaucher, boala Niemann-Pick, amiloidoza), malignități, histiocitoze (cu celule Langerhans, sinusală cu limfadenopatie masivă – boala Rosai-Dorfman), sindroame imunodeficitare (boala granulomatoasă cronică, deficiența de adeziune a leucocitelor), boala Kawasaki, boala Kikuchi-Fujimoto (limfadenita histiocitară necrotizantă), boala Castleman [9,10] (hiperplazia limfoidă angiofoliculară) [11], implanturile mamare cu silicon. [5]

Epidemiologie. Studii efectuate în Olanda au arătat o incidență de 0,6% a limfadenopatiei de cauză neprecizată în cadrul populației generale. Dintre aceștia, 3,2% au necesitat biopsie și doar 1% au avut drept cauză cancerul. Și în Statele Unite se consemnează o prevalență scăzută a malignității în cazul limfadenopatiilor de cauză neprecizată. În contrast cu acest aspect, prevalența cancerului în cazul în care s-a efectuat biopsia ganglionară este cuprinsă între 40 și 60%. [8]. Limfadenopatiile cu durată mai scurtă de 2 săptămâni sau mai mare de 1 an, fără creșteri progresive în dimensiune, au un risc foarte mic de a fi maligne. În cazuri excepționale poate fi vorba de limfom Hodgkin sau non-Hodgkin cu grad mic de diferențiere sau leucemie limfocitică cronică. [3]

Datele epidemiologice diferă în funcție de cauza limfadenopatiei, de la o zonă geografică la alta; din acest punct de vedere, este important istoricul pacientului legat de zonele în care a călătorit recent și de ocupație/hobby, unele boli existând doar în anumite zone (ex.: tripanosomiazele în zonele tropicale), iar altele având caracter profesional (ex.: tularemia, bruceloza). În plus, este important de investigat istoricul de expunere la animale, insecte, consum cronic de medicamente, contacte infecțioase sau episoade recurente de infecții, istoricul de călătorii sau

vaccinări. De asemenea, istoricul de expunere la tutun, alcool sau radiații ultraviolete ridică suspiciunea de etiologie neoplazică. Expunerea profesională la siliciu sau beriliu, factorii de risc sexuali sau antecedentele heredo-colaterale sunt alți parametri ce pot orienta spre etiologia limfadenopatiilor.[3]

Patogenie. Limfadenopatia poate fi determinată prin proliferarea limfatică intrinsecă (boli limfoproliferative, infecții) sau de către celulele extrinseci (inflamatorii, neoplazice), care migrează și infiltrează țesuturile ganglionare. [9]

Fluidul limfatic este constituit din plasmă și poate conține diferite tipuri de celule (ex.: celule neoplazice), microorganisme, diverse antigene, particule străine care străbat vasele limfatice etc.

La nivelul ganglionilor, în drumul său către sistemul venos central, fluidul limfatic este filtrat, fiind îndepărtate anumite celule și particule. În cadrul procesului de filtrare, antigenele sunt prezentate limfocitelor din ganglionii limfatici, determinând un răspuns imun ce presupune proliferare celulară, ceea ce poate determina mărirea ganglionilor limfatici respectivi (limfadenopatie reactivă).

Microorganismele patogene transportate de către fluidul limfatic pot infecta direct ganglionii, determinând limfadenită, iar celulele neoplazice pătrund și proliferează în interiorul ganglionilor limfatici. [12]

Clinică. Adenopatia însăși poate fi motivul prezentării la medic sau poate fi descoperită întâmplător, în cursul examinării pentru o altă afecțiune.

În principal, ne interesează localizarea, durata adenopatiei și dacă este însoțită de durere. Caracteristicile adenopatiei sunt extrem de importante, ganglionii afectați putând fi sensibili spontan sau la palpare, cu o culoare a tegumentului modificată sau nu. Ganglionii fluctuenți pot sugera o afecțiune infecțioasă, cel mai frecvent bacteriană.

La examinarea generală a pacientului cu limfadenopatie trebuie căutate eventuale leziuni (mușcături/înțepături/zgârieturi) sau infecții ale zonei aferente ganglionilor afectați, ce pot reprezenta porți de intrare pentru diverși patogeni. Splenomegalia asociată limfadenopatiei este înalt sugestivă pentru mononucleoză infecțioasă, dar poate fi întâlnită și în limfoame, leucemie limfocitară sau sarcoidoză. [2,3]

Prin palpare se determină dimensiunea ganglionilor (laterocervicali, submandibulari, suboccipitali, pre- sau retroauriculari, supraclaviculari, axilari, epitrohleeeni, inghinali etc.), consistența și sensibilitatea lor. Adenopatiile dure și nedureroase, aderente la structurile adiacente sunt sugestive pentru afecțiunile maligne sau granulomatoase, în timp ce ganglionii bine demarcați, sensibili, mobili, bilaterali sunt caracteris-

tici pentru infecțiile virale. Rareori, adenopatiile maligne pot fi dureroase datorită hemoragiilor ce apar în țesutul necrotic al ganglionilor afectați sau datorită presiunii pe care tumora cu expansiune rapidă o exercită asupra capsulei ganglionului. [2,3]. Afectarea unui grup de ganglioni formează conglomerate/blocuri ganglionare ce apar în afecțiuni benigne (tuberculoză, sarcoidoză) sau maligne (limfoame, carcinoame metastazate) etc. [2]

Aproximativ trei sferturi din limfadenopatii sunt localizate, mai mult de jumătate fiind situate la nivelul capului și gâtului. Adenopatiile generalizate (~25% din total) sunt deseori semnul unor afecțiuni sistemice. [2,6]

Localizarea adenopatiei poate sugera o anumită cauză a acesteia, spre exemplu localizarea supraclaviculară poate indica o patologie mediastinală, iar prezența adenopatiilor cervicale indică un prognostic negativ în cancerul laringian. [13]. Adenopatiile cervicale apar cel mai des în context infecțios, la copii fiind cauzate cel mai frecvent de infecții virale acute autolimitate. De cele mai multe ori au remisiune rapidă, dar în anumite situații (mycobacterii atipice, boala zgârieturilor de pisică, toxoplasmoză, sarcoidoză, boala Kawaski sau limfadenita Kikuchi) persistă timp de mai multe luni, fiind uneori considerate de cauză malignă. Deși mai rare, adenopatiile cervicale maligne sunt prezente în limfoamele Hodgkin și non-Hodgkin, carcinoamele cu celulele scuamoase și metastazele de la nivelul capului și gâtului, respectiv în cazul neoplaziilor tiroidiene și nazofaringiene. [2]. Adenopatiile supraclaviculare sunt frecvent asociate cu afecțiunile neoplazice, motiv pentru care necesită investigații în acest sens. Ganglionul Virchow (supraclavicular stâng) este sugestiv pentru neoplaziile intraabdominale, iar afectarea ganglionului omolog drept pentru tumorile intratoracice. [2]. Datorită localizării anatomice, ganglionii limfatici axilari sunt frecvent expuși infecțiilor și leziunilor locale, astfel că adenopatiile axilare sunt de cele mai multe ori reactive nespecifice. Când sunt implicate cauze infecțioase (tuberculoză, toxoplasmoză, mononucleoză, boala ghearelor de pisică) sau neoplazice (adenocarcinom mamar, limfom Hodgkin sau non-Hodgkin), adenopatiile axilare sunt rareori solitare. [2]. Adenopatiile inghinale apar frecvent în context infecțios (infecții cu transmitere sexuală: herpes, gonoree, sifilis etc.) sau ca o reactivare benignă, fiind rar cauză de suspiciune pentru afecțiunile maligne (limfoame Hodgkin, non-Hodgkin, carcinom cu celule scuamoase la nivel penian sau vulvar, testicular, limfoame sau chiar melanoame), nefiind forma de manifestare tipică pentru nici una din aceste afecțiuni. [2,3]

Limfadenopatiile generalizate sunt frecvent întâlnite în infecții severe, boli autoimune sau neoplazii diseminate. Cauzele benigne sunt infecțiile adenovirale la copii, sindroamele mononucleosis-like sau anu-

mite medicații cronice, în timp ce cauzele maligne sunt reprezentate de neoplazii, mai ales în cazul leucemiilor și tumorilor solide metastazate. Pacienții imunodeprimați (în special prin infecție HIV) pot prezenta limfadenopatii generalizate în context de sindrom retroviral acut, tuberculoză, criptococoză, toxoplasmoză, infecții cu Cytomegalovirus (CMV) și sarcom Kaposi. [2,3]

Imagistica poate indica existența unor „mase mediastinale", iar topografia acestora o anumită patologie. Spre exemplu, în mediastinul anterior, existența unor „mase mediastinale" poate sugera: limfomul, timomul, tumora malignă cu celule germinative, teratomul benign, gușa substernală, hiperplazia sau chistul timic, diferite tumori mezenchimale. În mediastinul mijlociu pot fi prezente limfadenopatii în caz de limfoame, tuberculoză, sarcoidoză, histoplasmoză, maladia Castleman, chist bronhogenic, sarcom. Mediastinul posterior poate fi sediul unor limfadenopatii secundare schwannomului, neuroblastomului, sarcomului, neurofibromului, tumorilor cu celule germinative sau neuroectodermale primitive, ganglioneuromului, duplicației chistice etc. [9]. Deși ganglionii mediastinali cu diametrul de până la 10 mm sunt considerați normali, nu trebuie omis faptul că metastazele au inițial dimensiuni microscopice, existând astfel riscul de omisiune a micrometastazelor dacă se urmărește numai criteriul dimensional. [14]. Deși diametrul de 3 mm este considerat limita normală pentru ganglionii mezenterici, au fost identificați ganglioni normali cu diametrul de până la 5 mm la aproximativ 40% de persoane. [15]

Limfadenopatia poate fi însoțită de febră, frisoane, transpirații profuze, astenie, scădere ponderală, erupții cutanate, prurit, artralgii, mialgii, sindrom de venă cavă superioară, sindrom Horner etc. Aceste simptome ce acompaniază limfadenopatia pot sugera o anumită etiologie și gravitatea bolii. Sindroamele mononucleosis-like asociază astenie marcată, fatigabilitate extremă, febră, limfadenopatii cervicale importante și limfocitoză atipică. Sindroamele neoplazice asociază frecvent transpirații nocturne, febră persistentă și scădere semnificativă în greutate, în timp ce afecțiunile autoimune sunt sugerate de prezența artralgiilor, slăbiciune musculară sau rash atipic. [3]

Diagnostic. Limfadenopatiile trebuie abordate în mod complex, multidisciplinar, uneori necesitând multiple investigații clinice și paraclinice.

În primul rând este necesară o anamneză amănunțită privind istoricul bolii, durata afecțiunii, medicația administrată, datele epidemiologice (călătorii în alte zone decât cea de domiciliu, profesie, hobby, vaccinări etc.)

Examenul clinic va preciza sediul, dimensiunea și caracteristicile limfadenopatiei, aderența la țesuturile învecinate, dacă adenopatia este uni- sau bilaterală, simptomele de însoțire etc. Pentru caracterul malign

pledează creșterea progresivă a ganglionilor, neinfluențată de tratatmentul antibiotic sau antiinflamator, faptul că aceștia sunt nedureroși și fermi.

Diagnosticul de laborator implică efectuarea mai multor investigații. Se recoltează în primul rând hemoleucograma. Formula leucocitară poate orienta etiologia. Leucocitoza cu neutrofilie arată o infecție bacteriană, iar leucocitoza cu limfomononucleoză (cel puțin 10% limfocite atipice), o infecție cu virus Epstein-Barr (EBV) etc. Prezența limfocitelor atipice în sângele periferic este sugestivă pentru leucemia acută. Reacțiile leucemoide (leucocite >50 000 celule/mm^3) apar ca răspuns la unele infecții virale (sindrom de imunodepresie dobândită, mononucleoză infecțioasă), inflamații sau afecțiuni mieloproliferative. Prezența anemiei sau a oricărei citopenii sugerează o posibilă afecțiune sistemică adiacentă, leucemiile, infecția HIV și lupusul eritematos sistemic fiind frecvent însoțite de pancitopenii. Testele inflamatorii (VSH, fibrinogen, proteină C reactivă) sunt crescute în infecțiile bacteriene, dar și în bolile autoimune. Pentru diagnostic sunt utile și alte analize, cum ar fi: diferite teste serologice sau chiar PCR (polymerase chain reaction) pentru identificarea etiologiei infecțioase (CMV, EBV, HIV, toxoplasma etc.), imunograma, LDH, electroforeza proteinelor, alfa-fetoproteina, puncția osoasă sau medulograma în caz de leucemie etc. Pentru diagnosticul bolilor autoimune este necesară investigarea anticorpilor antinucleari, anti-ADN dublu catenar, a factorului reumatoid sau a fracțiilor complementului. [2,6]

Puncția ganglionară cu examinare histopatologică, FNAC (fine needle aspiration citology) sau Tru-cut needle, sunt investigații de elecție pentru cazurile în care diagnosticul nu s-a putut stabili prin metode neinvazive, diferențiind hiperplazia reactivă de infecții, limfadenopatii granulomatoase, limfoame sau neoplazii primare/metastatice. Cauzele benigne de limfadenopatii periferice au fost clasificate în 5 pattern-uri: hiperplazie foliculară, paracorticală, sinusală, inflamație granulomatoasă și limfadenită acută. [2]. Diagnosticul histopatologic al limfadenopatiei de etiologie tuberculoasă implică prezența inflamației cronice granulomatoase cu necroză cazeoasă. Granulomul tuberculos (tuberculomul cazeos) este format din celule gigante multinucleate (celule Langerhans), înconjurate de agregate celulare epitelioide, limfocite T și un număr redus de fibroblaste. Tuberculoamele granulomatoase evoluează cu necroză centrală cazeoasă, cu tendință de confluare, înlocuind țesutul limfoid.

Biopsia excizională poate asocia un număr redus de complicații, cum ar fi afectarea vasculară sau, în cazuri mai rare, leziuni ale nervilor accesori spinali, supurație limfatică persistentă, limfedem regional. [3]. În cazuri mai deosebite, când masele ganglionare sunt localizate în torace sau mediastin, se poate practica în scop diagnostic toracoscopie sau mediastinoscopie. În diagnosticarea afecțiunilor pulmonare însoțite de limfadenopatie poate fi de ajutor bronhoscopia. [16]

Investigațiile imagistice: ecografia, radiografia, CT, RMN, sunt utile pentru diagnosticarea cauzei limfadenopatiilor, dar și în aprecierea evoluției, îndeosebi în cazul afecțiunilor neoplazice. [17]. Ecografia este utilă în special pentru aprecierea caracteristicilor morfologice ale adenopatiilor periferice, în timp ce examenele CT și RMN sunt necesare pentru investigarea adenopatiilor din cavitatea toracică și abdominopelvină. Ecografia Doppler color evaluează pattern-ul vascular al adenopatiilor, dispunerea vaselor, rezistența vasculară și indexul de pulsatilitate, putând face diferența între o adenopatie veche și una recentă care este încă activă. Ganglionii normali au în general formă ovală și vascularizație centrală ce se realizează prin intermediul hilului, în timp ce adenopatiile de origine metastatică sau limfomatoasă sunt rotunde și au vascularizație periferică accentuată. [2,18-20]

Datele din literatură sugerează utilizarea acronimului „CHICAGO", din engleză, pentru a nu omite posibile cauze ale limfadenopatiilor [2,21]:

C – cancer – neoplazii hematologice (leucemii, limfoame Hodgkin, non-Hodgkin), metastaze (tumori pulmonare, renale, de sân etc.);

H – sindroame de hipersenzitivitate: boala serului, anumite medicamente;

I – infecții – virale (virus Epstein-Barr, CMV, HIV), bacteriene (tuberculoză), fungi, protozoare, rickettsii (tifos), helminți;

C – boli autoimune (connective tissue disorders) – lupus eritematos sistemic, artrită reumatoidă, dermatomiozită;

A – afecțiuni limfoproliferative atipice – bolile Castleman, Wegener;

G – granulomatoze – histoplasmoză, infecții cu mycobacterii, criptococoză, beriliоză, silicoză, boala ghearelor de pisică;

O – altele (others).

Diagnostic diferențial. Diagnosticul diferențial al limfadenopatiilor este complex. Aceste afecțiuni trebuie diferențiate de: malformații congenitale, tumefacții chistice, tumori, higroma chistică, chisturi brahiale, chistul canalului tireoglos, chisturi epidermoide, lipoame etc.

Complicații. Complicațiile pot fi multiple și diferite, în funcție de etiologie. În afara complicațiilor infecțioase, benigne, care se pot rezolva cu un tratatment etiologic adecvat administrat în timp util, există și complicațiile bolii de fond (boli autoimune, neoplazii etc.), uneori chiar fatale.

Limfadenitele infecțioase bacteriene netratate pot evolua progresiv spre abces, celulită, fistule (frecvent in context de tuberculoză – TB) sau sepsis. Deși rar, în literatură au fost descrise cazuri de tromboză a venelor jugulare interne în context de tuberculoză extrapulmonară la nivelul ganglionilor cervicali. [22,23]

Tratament. Tratamentul limfadenopatiilor trebuie să țină cont în primul rând de cauză. În cazul afecțiunilor infecțioase, tratamentul este adaptat etiologiei: bacteriană, virală, parazitară sau fungică.

Tratamentul antiinflamator (nesteroidian sau steroidian) sau imunomodulator este uneori util în cazul limfadenopatiilor de origine infecțioasă și autoimună. Tratamentul simptomatic implică antialgice și comprese reci, pentru a limita durerea și inflamația. Abcesele pot necesita drenaj chirurgical. [22]. În cazul limfadenopatiilor neoplazice, tratamentul specific este indicat de către medicul oncolog.

Prevenție. Profilaxia se află în strânsă concordanță cu etiologia limfadenopatiilor. Păstrarea regulilor de igienă și imunoprofilaxia, în special vaccinarea, sunt general valabile, mai ales în domeniul bolilor infecțioase. O bună educație sanitară, legată de posibilele căi de transmitere a unor boli infecțioase de la om la om sau de la animale la om, poate contribui la reducerea răspândirii agenților patogeni și a îmbolnăvirilor. Un rol important revine consulturilor medicale periodice menite să descopere din timp afecțiunile autoimune sau neoplazice. [22]

LIMFANGITA

Limfangita reprezintă inflamația vaselor limfatice, cel mai frecvent secundar unei infecții și, mai rar, unui proces tumoral. Se prezintă sub forma unui eritem linear, ce se extinde proximal spre ganglionii limfatici locali. [24-26]. Se manifestă ca un proces acut, în caz de infecție bacteriană, sau cronic, când etiologia este de origine micotică, mycobacteriană sau filarială. [22]

Etiologie. Dintre cauzele infecțioase ale limfangitei, cele mai frecvente sunt cele bacteriene. *Infecțiile streptococice* se situează pe primul loc, mai rar stafilococice sau cu *Pasteurella, Erysipelothrix, Bacillus anthracis, rickettsii, Chlamydia trachomatis, Francisella tularensis, Nocardia, Burkholderia, mycobacterii atipice*. Etiologia virală *(Herpes simplex, virusul varicelozosterian)*, cea parazitară (*Leishmania* spp.) sau fungică (*Aspergillus, Sporothrix* spp.) sunt rar implicate. Au fost descrise și limfangite secundare mușcăturilor de artropode, respectiv de cauză iatrogenă (test IDR la PPD, vaccin BCG, tratament local cu cantaridin pentru veruci vulgare). [24]

Patogenie. Agenții patogeni pătrund în vasele limfatice printr-o soluție de continuitate sau de la o infecție coexistentă (spre exemplu, o infecție de țesut moale). Pacienții cu limfedem sunt cei mai predispuși la acest tip de infecție. [27]

Streptococii de grup A prezintă un tropism special pentru sistemul limfatic. Streptococii disemineză rapid la nivelul ganglionilor limfatici, prin intermediul rețelei de vase limfatice. Mecanismul prin care se produce acest tropism al streptococului pentru sistemul limfatic se bazează pe interacțiunea specifică dintre capsula bacteriană formată din acid hialuronic și receptorul LYVE-1 (lymphatic vessel endothelial receptor) de la nivelul endoteliului limfatic. [28]

Traiectul eritematos vizibil în limfangita acută are la bază inflamația pereților vaselor limfatice dilatate (sau a țesuturilor adiacente). Uneori, în cursul unui proces de cicatrizare postlezional apare obstrucție limfatică, cu formare de limfedem. În cazul sporotricozei cutanate limfatice, o formă de limfangită cronică, produsă de *Sporothrix schenckii* (prezent în sol și resturi vegetale), a fost descris un răspuns mixt, atât supurativ, cât și granulomatos. [22]

Clinică. La nivelul afectat sunt prezente semnele inflamatorii: rubor (eritem), tumor (edem), dolor (durere), calor (hipertermie), ce se extind de la o leziune locală spre ganglionii limfatici aferenți. Aceștia sunt de obicei măriți în volum și sensibili spontan sau la palpare.

Alături de fenomenele locale, pot fi întâlnite și fenomene generale: febră, frisoane, cefalee, tahicardie, care de multe ori depășesc ca intensitate aspectul inflamator local, reprezentat uneori doar de un ușor eritem cutanat suprapus traseului vasului limfatic respectiv. [22]

Obișnuit, limfangita durează în medie 10 zile, timp necesar remiterii fenomenelor inflamatorii sub tratamentul specific. În unele cazuri, evoluția clinică poate fi extrem de rapidă, de la leziunea inițială cu formare de limfangită, la bacteriemie, în numai 24-48 de ore. După primul episod de limfangită acută pot apărea episoade recurente de limfangită, cu dezvoltarea în timp a unui limfedem cronic, factor favorizant pentru recurențe. [22]

În practica clinică se întâlnesc mai multe tipuri de limfangită:

– *limfangita reticulară* – se formează în jurul unei leziuni cutanate. Examenul local evidențiază un discret edem și eritem local;

– *limfangita tronculară* – este caracteristică afectării unui vas limfatic mai mare. Traseul de limfangită se evidențiază foarte bine prin eritemul și indurația care acompaniază vasul limfatic afectat. Poate fi prezentă și o limfadenopatie satelită;

– *limfangita neoplazică* – apare prin migrarea celulelor neoplazice în vasele limfatice. Este însoțită și de limfadenopatie satelită.

Diagnostic. Diagnosticul de limfangită acută se stabilește clinic, pe baza traiectului linear eritematos proximal orientat către ganglionii limfatici regionali, asociat cu febră cu debut brusc, în context de infecție periferică sau leziuni traumatice locale. [22]

În cazul infecțiilor bacteriene, investigațiile de laborator evidențiază leucocitoză cu neutrofilie și teste inflamatorii pozitive. Bacteriemia poate fi prezentă, iar hemoculturile pot surprinde prezența germenului în sânge. [22]

Ecografia de părți moi poate diferenția limfangita de alte afecțiuni asemănătoare din punct de vedere clinic.

La pacienții la care nu s-a putut izola un agent etiologic din probele recoltate, se recomandă biopsie cu examen histologic pentru stabilirea și confirmarea cauzei. [22]

Complicații. Când sunt prezente fenomene locale tip celulită sau supurație, complicații ale limfangitei primare, se recoltează secreție pentru a fi investigată din punct de vedere microbiologic. În cazurile cu evoluție nefavorabilă, limfangita se poate complica cu tromboflebită secundară, iar limfangitele recurente evoluează cu formare de limfedem cronic. [22]

Diagnostic diferențial. Se face cu multiple alte afecțiuni infecțioase-inflamatorii ale țesutului subcutanat, gen celulită sau erizipel, ale vaselor de sânge (tromboflebită) sau cu afecțuni mai severe, cum ar fi fasciita necrozantă. [22]

Tratament. Este reprezentat în majoritatea cazurilor de antibioterapie, alături de antiinflamatorii. Inițierea promptă a tratamentului este deosebit de importantă datorită riscului de evoluție rapidă. Deoarece cea mai frecventă etiologie este cea infecțioasă, în principal cea streptococică sau stafilococică, se vor administra antibiotice active pe acești germeni. Se administrează betalactamine sau, în caz de alergie la penicilină, macrolide. În cazul în care infecția este stafilococică, se vor administra antibiotice cu spectru antistafilococic (oxacilină, fluorochinolone). Infecțiile ușoare pot fi manageriate cu tratament la domiciliu, în timp ce cazurile moderat-severe, cu risc de evoluție rapidă, necesită spitalizare și monitorizare atentă. [22]

Tratamentul în caz de sporotricoză limfocutanată se face cu itraconazol sau soluție saturată de iodură de potasiu. [22]

Managementul limfedemului cronic presupune facilitarea drenajului limfatic prin compresie cu fașe elastice, menținerea membrului afectat la un nivel ridicat, exerciții și masaj. [22]

Pacienții cu episoade recurente frecvente de celulită în context de limfedem cronic pot beneficia de tratament cronic supresiv cu penicilină (250 mg p.o. la 12 h). [22]

Tratamentul antiinflamator (nesteroidian sau, în cazuri mai severe, steroidian) are un efect benefic asupra evoluției fenomenelor locale. Tratamentul simptomatic (antitermic, antialgic), alături de cel local (comprese locale reci) poate avea efect benefic în remiterea manifestărilor clinice.

Profilaxie. Profilaxia limfangitei constă în evitarea infecțiilor, prin tratarea porților de intrare și a soluțiilor de continuitate (răni, infecții fungice gen onicomicoze sau micoze interdigitale), mai ales în cazul diabeticilor sau al celor care prezintă stază sau edem limfatic, factori favorizanți ai limfangitei.

BIBLIOGRAFIE

1. Ramadas A.A., Jose R., Varma B., Chandy M.L., Cervical lymphadenopathy: Unwinding the hidden truth. Dental Res J 2017;14(1):73-8.
2. Mohseni S., Shojaiefard A., Khorgami Z., Alinejad S., Ghorbani A., Ghafouri A., Peripheral lymphadenopathy: approach and diagnostic tools. Iran J Med Sci 2014;39(Suppl. 2):158-70.
3. Bazemore A.W., Smucker D.R., Lymphadenopathy and malignancy. Am Fam Physician 2002;66(11):2103-10.
4. Vătămanu N., O istorie a medicinii. Edit. Albatros, București, 1975; https://ro.wikipedia.org/wiki/.
5. Bauer P.R., Krajicek B.J., Daniels C.E., Shah S.S, Ryn J.H., Silicon breast implant-induced lymphadenopathy 18 cases. Respiratory Medicine CME, Vol. 4, issue 3. 2011, p. 126-130.
6. Richner S., Laifer G., Peripheral lymphadenopathy in immunocompetent adults. Swiss Med Wkly 2010;140(7-8):98-104.
7. Mohapatra P.R., Janmeja A.K., Tuberculous lymphadenitis. J Assoc Physicians India 2009;57:585-90.
8. Ferrer R., Lymphadenopathy: Differential Diagnosis and Evaluation. Am Fam Physician 1998;58 (6):1313-1320.
9. Popescu V., Evaluarea limfadenopatiilor la copil. Rev Rom Pediatr 2006;55:3,299-308.
10. Twist C.J., Link M.P., Assessment of lymphadenopaty in children. Pediatr Clin North Am 2002;49:1009-1025
11. Calotă F., Mănescu P., Surlin V., Mărgăritescu D., Comănescu V., Cârțu D., Rotaru A., Georgescu I., Boala Castleman retroperitoneală. Rev Soc Rom Chirur. www.revistachirurgia.ro/.
12. Douketis J.D., Lymphadenopaty – Merk Manual, Professional version. Merck&Co. Inc., Kenilworth, NJ, USA. http://www.merckmanuals.com/professional.
13. Furtado De Araujo Neto V.J., Cernea C.R., Aparecido Dedivitis R., Furtado De Arauso Filho V.J., Fabiano Palazzo J., Brandao G., Cervical Metastasis on level IV in laryngeal cancer. Acta Otorhinolaryngol Ital 2014 Feb;34(1):15-18.
14. Kramer H., Groen H.J., Current concepts in the mediastinal lymph node staging of nonsmall cell lung cancer. Ann Surg 2003;238(2):180-8.
15. Lucey B.C., Stuhlfaut J.W., Soto J.A., Mesenteric lymph nodes: detection and significance on MDCT. Am J Roentgenol (AJR) 2005;184(1):41-4.
16. Danciu M., Mihailovici M.S., Dima A., Cucu C., Athals of pathology, 3rd ed., 2014; http://www.pathologyatlas.ro/authors-pathology-atlas.php.
17. Godeny M., Prognostic factors in advanced pharyngeal and oral cavity cancer; significance of multimodality imaging in terms of 7th edition of TNM – Cancer imaging. 2014 Apr 15;14(1).
18. Khanna R., Sharma A.D., Khanna S., Kumar M., Shukla R.C., Usefulness of ultrasonography for the evaluation of cervical lymphadenopathy. World J Surg Oncol 2011;9:29.
19. Esen G., Ultrasound of superficial lymph nodes. Eur J Radiol 2006;58(3):345-59.
20. Ahuja A.T., Ying M., Sonographic evaluation of cervical lymph nodes. AJR 2005;184(5):1691-9.

21. Habermann T.M., Steensma D.P., Lymphadenopathy. Mayo Clin Proc 2000;75(7):723-32.
22. Bennett J.E., Dolin R., Blaser M.J., Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th ed. Elsevier/Saunders, Philadelphia, PA, 2015.
23. Gowrinath K., Nizamiz M.I., Kumar B.E., Suneetha P., Kishor V.H., Unusual complication of cervical tuberculous lymphadenopathy. Indian J Tuberculosis 2011;58(1):35-7.
24. Cohen B.E., Nagler A.R., Pomeranz M.K., Nonbacterial Causes of Lymphangitis with Streaking. J Am Board Fam Med 2016;29(6):808-12.
25. Marque M., Girard C., Guillot B., Bessis D., Superficial lymphangitis after arthropod bite: a distinctive but underrecognized entity? Dermatology 2008;217(3):262-7.
26. Kano Y., Inaoka M., Shiohara T., Superficial lymphangitis with interface dermatitis occurring shortly after a minor injury: possible involvement of a bacterial infection and contact allergens. Dermatology 2001;203(3):217-20.
27. Dhar D., Lymphangitis, Merk Manual, Professional version. Merck&Co. Inc., Kenilworth, NJ, USA; http://www.merckmanuals.com/professional.
28. Lynskey N.N., Banerji S., Johnson L.A., Holder K.A., Reglinski M., Wing P.A., et al, Rapid Lymphatic Dissemination of Encapsulated Group A Streptococci via Lymphatic Vessel Endothelial Receptor-1 Interaction. PLoS Pathog 2015;11(9):e1005137.

INFECȚII ÎN SITUAȚII PARTICULARE

INFECȚII LA PACIENȚII ASPLENICI SAU CU HIPOSPLENISM

George Sebastian Gherlan

Introducere. Splina este un organ limfoid ce face parte din sistemul reticuloendotelial și are rol de filtru, eliminând din circulație antigene circulante, agenți patogeni, dar și celule proprii „îmbătrânite" sau care prezintă defecte. Îndepărtarea chirurgicală a splinei expune pacientul unui risc infecțios deloc neglijabil (3,2%, cu un risc de mortalitate total de 1,4%). [1]. Sindromul septic post-splenectomie este o complicație redutabilă, având o mortalitate de 50-70% în primele 48 de ore de la instalare. [2]

Istoric. În vechime, splina era considerată locul unde se epurează „bila neagră" [4,5] și se credea că inabilitatea sa de a își îndeplini funcția ar determina apariția unei stări melancolice, efect al acumulării acestui tip de bilă în exces. Aristotel (384-322 î.Hr.) a fost primul care a descris situația anatomică a splinei. El considera că splina reprezintă un fel de corespondent al ficatului, situat simetric față de acesta. În antichitate, în Grecia, Egipt, Roma și Babilon se recomanda îndepărtarea splinei atleților pentru îmbunătățirea performanței acestora. [6]. La începutul secolului al XIX-lea s-a descris rolul splinei în îndepărtarea hematiilor senescente. Hiper- și hiposplenismul au fost descrise și înțelese începând cu anul 1920. Prima splenectomie la om a fost efectuată în anul 1549 de către Adriano Zaccarelli în Napoli, iar prima splenectomie posttraumatică în 1590. [6]. Prima descriere a unui caz de sepsis post-splenectomie soldat

cu deces apare în 1929, la un copil splenectomizat pentru anemie hemolitică. [6]. Rapoartele lui King și Schumacker (1952) și mai apoi Singer (1973) aduc în prim plan problema deficitului imun și a complicațiilor septice post-splenectomie. [7,8]

Anatomia și fiziologia splinei. Splina este situată în hipocondrul stâng și parțial în epigastru, între diafragm și fundul stomacului, având raporturi și cu coada pancreasului, rinichiul stâng și colonul. Vascularizația arterială a splinei este asigurată de către artera splenică, ram din trunchiul celiac și este adaptată funcției de separare și depozitare a hematiilor, având două segmente – superior și inferior, separate printr-un segment avascular. Drenajul venos este asigurat de vena splenică, ce participă împreună cu vena mezenterică superioară la formarea venei porte. Inervația este asigurată de ramuri din plexul celiac. Nu are drenaj limfatic.

Splina este organizată în trei zone anatomice: pulpa roșie, pulpa albă și zona marginală. Zona marginală este reprezentată de capsula splinei, cu puține fibre musculare și incapabilă de contracții ample, de la care pornește o rețea de trabecule conjunctive, ce împart țesutul splenic în compartimente comunicante. În fiecare compartiment se găsesc pulpă albă și pulpă roșie, sprijinite pe țesutul conjunctiv reticular. Pulpa roșie este formată dintr-o varietate de celule în interstițiile țesutului reticular și printre sinusoide. Aceste celule sunt limfocite de toate tipurile, hematii, trombocite și macrofage. Limfocitele se pot transforma aici în plasmocite. Pulpa albă constă din noduli limfatici centrați de o arteriolă, conținând în zona centrală limfocite T și înspre periferie limfocite B, separate spre exterior de pulpa roșie prin sinusul marginal. [4]

Rolurile splinei sunt multiple:

- Participă la răspunsul imun prin producția de anticorpi opsonizanți. Celulele B cu memorie, responsabile pentru producția de anticorpi IgM necesari controlului eficient al infecțiilor cu germeni încapsulați, provin din zona marginală a pulpei albe.
- Este implicată în procesul de fagocitoză prin celulele reticulare și celulele macrofage libere din pulpa roșie. Acestea îndepărtează detritusuri celulare, hematii îmbătrânite, alte celule circulante și microorganisme. Fagocitoza antigenelor circulante inițiază răspunsul imun.
- Hematopoieza: în viața fetală, splina are un rol important în hematopoieză, rol care este păstrat la un nivel mai redus și în viața adultă prin producția de limfocite. În anumite condiții patologice, splina poate deveni un centru de hematopoieză ectopic.
- Funcția de depozitare a hematiilor: aproximativ 8% din celulele roșii circulante pot fi depozitate la un moment dat în splină. [9]

• Se consideră că splina are și un rol antiinflamator. Sistemul nervos central controlează excesul de citokine din sepsis pe cale vagală prin intermediul splinei, printr-un receptor nicotinic de acetilcolină (aspect absent la șoarecele asplenic). Splina pare să joace un rol și în atenuarea răspunsului febril. [10]

Cauzele aspleniei:

• ***Excluderea chirurgicală a splinei (splenectomia).*** Indicațiile de splenectomie s-au restrâns tot mai mult în ultimii ani, pe măsură ce s-au acumulat dovezi cu privire la riscurile la care pacienții splenectomizați sunt supuși. Principalele indicații de splenectomie sunt reprezentate în continuare de boli hematologice (de exemplu, anemii hemolitice ereditare, îndeosebi în sferocitoză). Tendința actuală este de a trata conservator traumatismele splenice și de a se evita splenectomia pe cât posibil în boli în care altă dată se practica de rutină, cum este cazul bolii Hodgkin. [11,12,13]

• ***Asplenia congenitală.*** Asplenia congenitală este rară și de obicei face parte din sindroame plurimalformative. Un astfel de sindrom este sindromul Ivemark [15], care asociază asplenie sau hiposplenie, malformații cardiace și variații de poziție ale organelor interne toracice sau abdominale.

• ***Autosplenectomia.*** Este un proces prin care splina își pierde funcțiile datorită a numeroase infarcte repetate, situație întâlnită în sicklemie.

• ***Hiposplenismul funcțional.*** Se definește prin scăderea funcțiilor normale ale splinei. Cele mai frecvente cauze de hiposplenism sunt: hepatopatiile cronice alcoolice, boala celiacă, transplantul medular, bolile inflamatorii intestinale. [10,16]. O listă a principalelor cauze de hiposplenism este prezentată în tabelul I [10,16]:

TABELUL I

Boli hematologice/neoplazii: sicklemie, transplant medular, leucemii acute, limfoame non-Hodgkin, cancer mamar în forme avansate, trombocitemii esențiale, hemofilie, sindromul Fanconi, hemangiosarcomul splenic, sindromul Sézary
Hepatopatii: hepatopatia cronică alcoolică, hepatite cronice active, ciroza hepatică cu hipertensiune portală, ciroza biliară primitivă
Boli autoimune: lupusul eritematos sistemic, sindromul antifosfolipidic, vasculite, poliartrita reumatoidă, tiroidita Hashimoto, boala Graves, sindromul Sjögren
Boli gastrointestinale: boala celiacă, boala Crohn, colita ulcerativă, boala Whipple, sprue tropical
Boli infecțioase: SIDA
Boli vasculare: tromboza arterei splenice sau trunchiului celiac, tromboza venei splenice
Boli infiltrative: amiloidoza, sarcoidoza
Cauze diverse: hipertensiunea pulmonară primitivă, nutriția parenterală totală, iradierea splenică, hipercorticismul iatrogen, sindromul grefă contra gazdă cronic, vârsta (peste 70 de ani sau prematuritatea)

Diagnosticul aspleniei sau hiposplenismului funcțional. În cazul pacienților splenectomizați, diagnosticul reiese din anamneză.

Hiposplenismul funcțional sau asplenia congenitală poate fi bănuită la orice pacient care prezintă, la o investigație imagistică, splină de dimensiuni reduse sau absentă și trombocitoză la efectuarea hemogramei (excepție fac pacienții cu ciroză la care hiposplenismul apare cu splenomegalie și trombocitopenie).

La diagnosticul hiposplenismului funcțional contribuie observarea și cuantificarea anomaliilor morfologice ale hematiilor în frotiurile de sânge periferic:

- Corpii Howell-Jolly (numiți uneori și micronuclei): sunt mici fragmente de nuclei nonfuncționali care nu au dispărut în timpul maturării eritroblastului în măduva hematogenă și care, datorită hiposplenismului, persistă în circulație. Nu sunt specifici pentru hiposplenie, putând apărea și în alte situații (anemie regenerativă, displazii eritrocitare, mielodisplazii). [16]
- Hematiile suferă modificări de formă – pot apărea hematii „în țintă", sferocite sau acantocite.
- O modificare caracteristică a hematiilor la pacienții cu hiposplenism este apariția unor depresiuni la nivelul membranei. Cuantificarea acestui tip de modificare reprezintă „standardul de aur" în ceea ce privește diagnosticul de laborator al hiposplenismului. Numărătoarea se face cu ajutorul microscopiei de contrast cu interferență (Nomarski), iar un procent de peste 4 de astfel de eritrocite stabilește diagnosticul de hiposplenism. Metoda poate fi utilizată și pentru stadializarea hiposplenismului (ușor, mediu, sever). [17,18,19]

Metodele imagistice de diagnostic al hiposplenismului includ:

- Metode convenționale – ecografie, CT, RMN – ce pot pune în evidență modificările de volum ale splinei sau pot confirma absența splinei.
- Scintigrafia cu ^{99}Technețiu poate evidenția o hipocaptare de către splină a technețiului sau o modificare a ratei de captare – metodă ce are o sensibilitate de 96% și o specificitate de 97% în diagnosticul hiposplenismului. [20]

Caracteristicile clinice ale sepsisului post-splenectomie. Infecțiile bacteriene cu germeni încapsulați la pacienții asplenici sau cu hiposplenism îmbracă adesea forme severe. Sepsisul post-splenectomie se caracterizează prin [10,18,21,22]:

- Bacteriemie masivă cu germeni încapsulați.
- Lipsa unei surse aparente a infecției, mai ales la adulți. La copii se pot pune în evidență mai frecvent focarele inițiale de infecție, cel mai adesea meningite bacteriene.

• Fază prodromală scurtă și nespecifică, cu un debut abrupt și evoluție fulminantă. În faza prodromală se pot întâlni: febră sau subfebrilități, frisoane, odinofagie, mialgii, vărsături și/sau diaree. Coma și convulsiile se pot instala în câteva ore de la debut.

• Șoc septic instalat rapid, însoțit frecvent de coagulare intravasculară diseminată.

• Rată de mortalitate ridicată (50-70%).

• Frecvent evoluție rapidă, în 24-48 de ore, spre exitus.

• Se însoțește frecvent de hemoragie suprarenală bilaterală (sindrom Waterhouse-Friderichsen).

Examenul clinic pune adesea în evidență un pacient cu stare toxică, cu tahicardie marcată și tendință la hipotensiune. Pot fi prezente tulburări de senzoriu fie datorită hipotensiunii, fie datorită meningoencefalitei. Relativ rar (mai frecvent la copii) manifestările bolii de bază pot fi evidente: otite, sinuzite, faringite, pneumonii. Bacteriemia masivă, hipotensiunea, leziunile endoteliale și coagulopatia contribuie la apariția purpurei fulminans, gangrenelor și chiar la autoamputații.

Studiile au arătat că incidența acestui tip de sepsis, cu caracteristicile descrise mai sus, este dublă în rândul pacienților splenectomizați, comparativ cu populația cu funcție splenică normală. [23]

Prevalența și severitatea hiposplenismului, precum și frecvența sepsisului post-splenectomie sunt influențate de cauza modificării funcției splinei. Spre exemplu, sicklemia produce hiposplenism sever la aproape 100% dintre pacienți, iar sepsisul post-splenectomie este întâlnit mult mai frecvent. Prevalența hiposplenismului funcțional este de 37-100% în boala alcoolică hepatică, 33-76% în boala celiacă, 47% în boala Whipple și 40% la pacienții cu transplant medular, în vreme ce în alte patologii apare mult mai rar (de exemplu, la 7% dintre pacienții cu lupus eritematos). [24]. Riscul cel mai mic de sepsis post-splenectomie este la pacienții splenectomizați pentru traumatisme sau cu purpură trombocitopenică idiopatică, iar cel mai mare la pacienții cu talasemie. [10,25]. Copiii cu vârste sub 16 ani cu hiposplenism au, de asemenea, un risc mai mare de a dezvolta sepsis. [24]. Riscul de sepsis este mai mare în primii ani după splenectomie. [25]

Etiologia sepsisului post-splenectomie. Germenii implicați cel mai frecvent în sepsisul post-splenectomie sunt: *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis, Klebsiella pneumoniae, Salmonella typhi, Capnocytophaga canimorsus.*

Bacteriemia masivă din sepsisul post-splenectomie face de obicei facil diagnosticul microbiologic. Germenii pot fi vizualizați pe frotiuri de sânge periferic colorate Gram sau Wright, acest fapt reflectând o bacteriemie de peste 10^6 germeni/ml. Din acest motiv culturile se pozitivează

frecvent și relativ repede (în 6-12 ore). [10]. Pe aceleași frotiuri se pot pune în evidență și modificările hematiilor ce reflectă hiposplenismul (descrise mai sus).

Germenul care determină cel mai frecvent sepsis post-splenectomie este *Streptococcus pneumoniae,* care conform studiului lui Holdsworth [24] a fost agentul cauzal identificat la 57% dintre cei 349 de pacienți analizați și la 59% dintre decese. Din totalul etiologiilor identificate, 66% au fost cu S. pneumoniae. Nu s-a identificat un serotip predominant.

În același studiu [24], doar 22 dintre cele 349 de cazuri au fost determinate de *Haemophilus influenzae,* cu o mortalitate de 32%. Majoritatea cazurilor de sepsis post-splenectomie cu H. influenzae apar la copii. [10]

Infecția cu *meningococ* a fost demonstrată la 13 pacienți în studiul lui Holdsworth. [24]. Această incidență redusă ar putea să reflecte incidența scăzută a infecției cu meningococ în populația generală, însă există și voci care susțin că hiposplenismul nu crește susceptibilitatea de a dezvolta sepsis cu acest microb. [26]

Capnocytophaga canimorsus, un germen ce face parte din flora orală a câinelui, este implicat în etiologia sepsisului la pacienții splenectomizați care vin în contact cu câinii (mușcături, zgârieturi sau contact cu saliva de câine). [27]

Infecția cu *Bordetella holmesii* este asociată cu bacteriemie, endocardită și determinări respiratorii, mai ales la persoanele cu imunitate deficitară. Dintre cele 30 de cazuri descrise de CDC, 85% au fost la pacienți asplenici. [28]

Rolul splinei în alte infecții. În babesioză și malarie, splina sechestrează eritrocitele infectate și le elimină din circulație printr-o combinație de mecanisme – nonimun (datorită pierderii deformabilității hematiilor) și imun (prin anticorpi). Babesioza evoluează cel mai adesea subclinic și nu necesită tratament la o persoană imunocompetentă. La pacienții asplenici însă, evoluția este severă și tratamentul trebuie instituit cât mai rapid. [29]. Nu este foarte clar dacă evoluția malariei este influențată sau nu de absența splinei. Nici răspunsul la tratament nu pare a fi influențat de funcția splinei. [10]

Ehrlichioza. A fost descrisă evoluția prelungită cu febră recurentă la doi pacienți asplenici. [30]

Infecția cu Cytomegalovirus (CMV). S-au raportat cazuri de infecții cu CMV cu evoluție prelungită, cu febră și hepatită anicterică. Diagnosticul de infecție cu CMV s-a stabilit prin PCR, imunoglobulinele M (IgM) fiind absente. Pacienții s-au vindecat fără terapie antivirală. [31]

Infecția cu HIV. Nu există dovezi că asocierea a-/hipospleniei cu infecția cu HIV crește riscul de dezvoltare a sepsisului post-splenectomie.

Tratamentul infecțiilor la pacienții asplenici sau cu hiposplenism. Nu există studii controlate pentru stabilirea managementului optim al pacienților asplenici sau cu hiposplenism. Recomandarea antibioterapiei trebuie să țină seama de rezistența cunoscută a germenilor pe plan local, de alergiile pacientului și de etiologia cea mai probabilă a infecției.

Întrucât evoluția acestor pacienți este imprevizibilă, se recomandă administrarea de antibiotice empiric, de la primele semne de boală (unii recomandă chiar automedicația înainte de prezentarea la medic). [10]. Administrarea antibioticelor nu trebuie să fie influențată de proceduri diagnostice (recoltarea probelor biologice pentru culturi este preferabil să se efectueze anterior antibioterapiei, însă aceasta nu trebuie să întârzie inițierea terapiei).

Pe baza celor de mai sus, automedicația poate fi constituită de o chinolonă, amoxicilină/acid clavulanic, trimetoprim/sulfametoxazol sau un macrolid nou. Dacă terapia se inițiază într-un cabinet medical, prima alegere ar putea fi o cefalosporină de generația a III-a cu administrare i.v. (de exemplu, ceftriaxonă).

După internare, regimurile empirice pot cuprinde:

La adult: Vancomicină (15-20 mg/kg i.v. la 8-12 ore, dacă este posibilă monitorizarea concentrațiilor serice, se va urmări atingerea unor concentrații de 15-20 μg/ml) plus Ceftriaxonă (2 g i.v. la 12 ore) sau Cefotaxim (2 g i.v. la 4-6 ore).

În caz de alergie la betalactami se poate asocia Moxifloxacin 400 mg i.v. la 24 de ore, în loc de cefalosporine.

La copil: Vancomicină (60 mg/kg/zi i.v. în 4 prize) plus Ceftriaxonă (100 mg/kg/zi i.v. în 2 prize) sau Cefotaxim (300 mg/kg/zi în 3-4 prize).

În caz de alergie se va folosi o chinolonă – Levofloxacin 10 mg/kg/priză la 12 ore sau Moxifloxacin (5 mg/kg/zi în priză unică zilnică). [32]

Alte măsuri terapeutice care ar putea fi luate în considerare: corticoterapia, administrarea de imunoglobuline nespecifice intravenos, administrarea de factor de stimulare a coloniilor granulocitare (GM-CSF), proteina C umană recombinată activată, interleukina 18, stimularea nervului vag. [10]

Măsuri de prevenire a infecțiilor la pacienții asplenici sau cu hiposplenism. Pacienții cunoscuți cu asplenie sau hiposplenie trebuie informați cu privire la riscurile pe care acest status le implică. Este esențial ca acești pacienți să fie aderenți la măsurile preventive pentru obținerea unor rezultate maximale.

Evitarea splenectomiei. Este recomandabil ca, ori de câte ori este posibil, să se testeze măsuri conservatoare în detrimentul splenectomiei de primă intenție.

Vaccinarea. Dacă este vorba despre o splenectomie programată (pentru o boală hematologică, de exemplu), vaccinurile trebuie administrate cu minimum 14 zile înaintea intervenției. Dacă acest lucru nu este posibil, vaccinările se vor face după ziua a 14-a postoperator, pentru a obține un răspuns imun satisfăcător. [33,34]

La pacienții cărora trebuie să li se administreze și chimio- sau radioterapie este ideal ca vaccinarea să se facă la 3 luni după încheierea terapiei. [35]

Vaccinarea antipneumococică. Există cel puțin două tipuri de vaccinuri pneumococice [35,36]: vaccinul 23-valent (PPSV23), care conține antigene polizaharidice capsidare de la 23 de serotipuri de S. pneumoniae, și vaccinul 13-valent (PCV13) (disponibil din 2010, înlocuind vaccinul 7-valent), care protejează contra infecțiilor cu 13 serotipuri de S. pneumoniae, dar este mai imunogen decât PPSV23 la copiii sub 2 ani.

Vaccinarea antipneumococică la copiii și adolescenții cu asplenie anatomică sau funcțională trebuie făcută după următoarele principii [35,36,37]:

- Copiii sub 24 de luni trebuie să primească un număr de 4 doze PCV13, la 2, 4, 6 și între 12-15 luni de viață. După 24 de luni, copiii cu a- sau hiposplenism trebuie să primească o doză de PPSV23, urmată de rapeluri la 3-5 ani.
- Copiii cu vârste între 6-18 ani care nu au primit nici o doză de vaccin antipneumococic (PCV13 sau PPSV23) trebuie să primească inițial o doză PCV13 urmată la peste 8 săptămâni de o doză de PPSV23.
- Copiii cu vârste între 6-18 ani care au primit PPSV23 dar nu vaccin conjugat (PCV13) trebuie să primească o doză de PCV13 la cel puțin 8 săptămâni de la ultima doză de PPSV23.
- Copiii cu vârste între 24-71 de luni care au primit 0,1 sau 2 doze de PCV trebuie să primească 2 doze de PCV13 separate la 8 săptămâni.
- Copiii cu vârste între 24-71 de luni care au primit 3 doze PCV trebuie să primească o doză PCV13 la cel puțin 8 săptămâni de la ultima doză primită.

Vaccinarea antipneumococică la adulți se face după următoarele principii [38]:

- La pacienții nevaccinați anterior se va administra o singură doză PCV13, urmată la peste 8 săptămâni de o doză de PPSV23.
- La pacienții care au mai primit cel puțin o doză PPSV23 se va administra o doză de PCV13 la cel puțin un an de la ultima doză PPSV23.
- La pacienții la care sunt necesare doze adiționale de PPSV23, prima astfel de doză va fi administrată la cel puțin 8 săptămâni după PCV13 și la cel puțin 5 ani după ultima de PPSV23.

În ceea ce privește rapelurile, la vaccinul antipneumococic la pacienții cu asplenie sau hiposplenism funcțional, nu există un consens

general. Mai multe variante au fost propuse: urmărirea titrului de anticorpi și vaccinarea la nevoie, rapeluri de rutină la 5 ani sau un singur rapel după schema completă și eventual un rapel după 65 de ani. [35-39]. La pacienții asplenici la care apare un episod de infecție pneumococică sever se recomandă reluarea schemei de vaccinare, iar la cei vaccinați anterior PPSV23 pare justificată administrarea de PCV13. [40]

Începând cu 2015, vaccinarea antipneumococică la copii intră în schema obligatorie de vaccinare în România.

Vaccinarea anti-Haemophilus. Vaccinarea pentru Haemophilus influenzae tip b (Hib) face parte din schema de rutină în România. Majoritatea persoanelor cu vârsta peste 5 ani prezintă anticorpi protectori pentru Hib, indiferent de statutul lor vaccinal. Totuși, se recomandă ca la pacienții asplenici care nu au fost vaccinați până la această vârstă să se administreze o doză de vaccin. [35,41]. O doză de vaccin anti-Hib poate fi utilă și în cazul copiilor vaccinați care urmează să fie supuși unei intervenții chirurgicale pentru splenectomie. [42]

După un episod de infecție invazivă cu Hib se recomandă o schemă completă de vaccinare. Această schemă ar trebui începută la o lună de la episodul invaziv sau cât mai repede după acest interval. [42]

Rapelurile pot fi recomandate în funcție de titrul anticorpilor protectori.

Vaccinarea antimeningococică. Există vaccin antimeningococic tip C, tip A+C, vaccin tetravalent (A, C, Y, W135 – Menveo) și, începând cu 2015, vaccin pentru meningococul grup B (Trumenba sau Bexsero – aprobat pentru persoane peste 10 ani). În România, vaccinarea antimeningococică nu face parte din schema obligatorie.

În SUA, ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) recomandă vaccinarea persoanelor cu asplenie funcțională sau anatomică cu vârste de 6-18 luni cu vaccin trivalent (C, Y, HIB – MenHibrix) și cu vaccin tetravalent (Menveo) peste 2 ani. Începând cu 2015, ACIP recomandă și utilizarea vaccinului pentru meningococul tip B la persoane peste 10 ani. [43-45]

Vaccinarea antigripală. Nu există dovezi cu privire la posibilitatea unei evoluții particulare mai severe a gripei la pacienții asplenici, însă, deoarece gripa reprezintă un factor de risc pentru suprainfecții bacteriene, Societatea Americană de Boli Infecțioase (IDSA) recomandă vaccinarea persoanelor asplenice cu vârsta mai mare de 6 luni, preferabil cu vaccin inactivat, nu cu vaccin cu virus viu atenuat. [35]

Alte vaccinuri. Nu există dovezi cu privire la faptul că vaccinurile cu germeni vii atenuați ar reprezenta un pericol pentru pacienții asplenici, așadar acești pacienți trebuie vaccinați conform schemelor naționale în vigoare. Excepție de la cele de mai sus face vaccinarea antigripală, unde există variantă cu virus inactivat, iar aceasta este recomandată. [35]

Profilaxia cu antibiotice. Administrarea de antibiotice orale pacienților cu asplenie anatomică sau funcțională reprezintă baza profilaxiei infecțiilor. Se folosesc două strategii complementare:

- Profilaxia prin administrare zilnică de antibiotice.
- Terapia empirică cu antibiotice a pacienților febrili.

Profilaxia zilnică. Utilitatea acestui tip de profilaxie a fost demonstrată clar într-un studiu care s-a desfășurat pe 25 de ani (1971-1995) și care a arătat că, la pacienții care au beneficiat de profilaxie, incidența infecțiilor a scăzut cu 47 de procente, iar mortalitatea cu 88. [46]

Profilaxia zilnică la copii: se recomandă utilizarea Penicilinei V sau Amoxicilinei, cel puțin până la vârsta de 5 ani și cel puțin un an după splenectomie. [47]. Doza recomandată la Amoxicilină este de 10 mg/kg de 2 ori pe zi per os. La Penicilina V se recomandă 125 mg (200 000 UI) de 2 ori pe zi sub 3 ani și peste 3 ani 250 mg (400 000 UI) de 2 ori pe zi. [48,49]. Profilaxia la copii cu alergii la betalactamine poate pune probleme. Variantele cele mai viabile par a fi macrolidele sau trimetoprim-sulfametoxazolul, însă sub rezerva unei marcate creșteri a rezistenței pneumococului la aceste două tipuri de antibiotice.

Profilaxia zilnică la adulți: nu este recomandată de rutină. La pacienții asplenici care supraviețuiesc unui episod de sepsis cu pneumococ este recomandată profilaxia pe durata întregii vieți cu Penicilină V sau Amoxicilină. Doza pentru ambele antibiotice este de 250-500 mg la 12 ore zilnic.

Terapia empirică cu antibiotice în febră. Pacienții cunoscuți cu asplenie sau hiposplenism funcțional (sau părinții acestora – în cazul copiilor) trebuie instruiți să își monitorizeze temperatura corporală și să își administreze antibiotice imediat la apariția febrei sau subfebrei, iar apoi să se prezinte la medic.

Antibioticele preferate având în vedere etiologia cea mai probabilă sunt:

- Amoxicilină/acid clavulanic: la copii 90 mg/kg/zi în 2-3 prize zilnice; la adulți 1 g la 12 ore.
- Cefuroxim acetat: la copii 30 mg/kg în două prize; la adult 500 mg la 12 ore.
- Fluorochinolone cu spectru extins la adulți și adolescenți: Levofloxacin 750 mg/zi; Moxifloxacin 400 mg/zi; Gemifloxacin 320 mg/zi.

Aceste antibiotice ar trebui să facă parte din trusa medicală personală a pacienților asplenici, astfel încât ele să fie administrate cât mai curând, la apariția primelor simptome ale unei boli infecțioase, având în vedere evoluția imprevizibilă a infecțiilor pe acest teren.

Pacienții asplenici sau cu hiposplenism trebuie să fie bine și repetat informați cu privire la riscurile pe care le implică absența splinei sau diminuarea marcată a funcției acesteia.

BIBLIOGRAFIE

1. Bisharat N., Omari H., Lavi I., Raz R., Risk of infection and death among postsplenectomy patients. J Infect 2001;43:182-6.
2. Okabayashi T., Hanazaki K., Overwhelming postsplenectomy infection syndrome in adults – a clinically preventable disease. Br J Haematol 2011;155:308-17.
3. Dahyot-Fizelier C., Debaene B., Mimoz O., Management of infection risk in asplenic patients. Ann Fr Anesth Reanim 2013 Apr;32(4):251-6. doi: 10.1016/j.annfar.2013.01.025. Epub 2013 Mar 26. Review. French.
4. Gray H., On the structure and use of the spleen. John Parker and Son, London, 1854.
5. Burton R., The Anatomy of Melancholy, Vol. I. Clarendon Press, Oxford, 1989.
6. Wilkins B.S., The spleen. Br J Haematol 2002;117:265-274.
7. King H., Schumacker Jr. H.B., Splenic studies. 1. Susceptibility to infection after splenectomy performed in infancy. Ann Surg 1952;136,239-242.
8. Singer D.B., Postsplenectomy sepsis. Perspectives in Pediatric Pathology, 1973, p. 285-311.
9. Guyton A.C., Hall J.E., Vascular distensibility and functions of arterial and venous systems, Chap. 15. In Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, 11th ed. Saunders, Philadelphia, Pa, 2005, p. 179-80.
10. Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (eds.), Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed. Churchill/Livingstone, Philadelphia, Pennsylvania, 2010, p. 1153-1171.
11. Cocanour C.S., Blunt splenic injury. Curr Opin Crit Care 2010 Sep 30.
12. Maurus C.F., Schäfer M., Müller M.K., Clavien P.A., Weber M., Laparoscopic versus open splenectomy for nontraumatic diseases. World J Surg 2008 Nov;32(11):2444-9.
13. Chen J., Ma R., Yang S., Lin S., He S., Cai X., Perioperative outcomes of laparoscopic versus open splenectomy for nontraumatic diseases: a meta-analysis. Chin Med J (Engl) 2014 Jul;127(13):2504-10.
14. Paterson A., Frush D.P., Donnelly L.F., Foss J.N., O'Hara S.M., Bisset G.S. 3rd, A pattern-oriented approach to splenic imaging in infants and children. Radiographics 1999 Nov-Dec;19(6):1465-85.
15. Shachor-Meyouhas Y., Sprecher H., Kassis I., Isolated congenital asplenia – a rare cause of severe pneumococcal sepsis. Harefuah 2010 Aug;149(8):486-9,552. Hebrew.
16. Kirkineska L., Perifanis V., Vasiliadis T., Functional hyposplenism. Hippokratia 2014;18(1):7-11.
17. O'Grady J.G., Harding B., Egan E.L., Murphy B., O'Gorman T.A., McCarthy C.F., ‚Pitted' erythrocytes: impaired formation in splenectomized subjects with congenital spherocytosis. Br J Haematol 1984 Jul;57(3):441-6.
18. William B.M., Thawani N., Sae-Tia S., Corazza G.R., Hyposplenism: A comprehensive review. Part II: Clinical manifestations, diagnosis, and management. Hematology 2007;12:89-98.
19. Doll D.C., List A.F., Yarbro J.W., Functional hyposplenism. South Med J 1987;80:999-1006.
20. Rutland M.D., Correlation of splenic function with the splenic uptake rate of Tc-colloids. Nucl Med Commun 1992;13:843-847.
21. William B.M., Corazza G.R., Hyposplenism: A comprehensive review. Part I: Basic concepts and causes. Hematology 2007;12:1-13.
22. Brigden M.L., Detection, education and management of the asplenic or hyposplenic patient. Am Fam Physician 2001;63:499-506,508.
23. Hansen K., Singer D.B., Asplenic-hyposplenic overwhelming sepsis: postsplenectomy sepsis revisited. Pediatr Dev Pathol 2001;4:105-121.
24. Holdsworth R.J., Irving A.D., Cuschieri A., Postsplenectomy sepsis and its mortality rate: actual versus perceived risks. Br J Surg 1991;78:1031-1038.
25. Styrt B., Infection associated with asplenia: risks, mechanisms, and prevention. Am J Med 1990 May;88(5N):33N-42N. Review.
26. Loggie B.W., Hinchey E.J., Does splenectomy predispose to meningococcal sepsis? An experimental study and clinical review. J Pediatr Surg 1986 Apr;21(4):326-30.
27. Martone W.J., Zuehl R.W., Minson G.E., Scheld W.M., Postsplenectomy sepsis with DF-2: report of a case with isolation of the organism from the patient's dog. Ann Intern Med 1980 Sep;93(3):457-8.

28. Shepard C.W., Daneshvar M.I., Kaiser R.M., Ashford D.A., Lonsway D., Patel J.B., Morey R.E., Jordan J.G., Weyant R.S., Fischer M., Bordetella holmesii bacteremia: a newly recognized clinical entity among asplenic patients. Clin Infect Dis 2004 Mar 15;38(6):799-804. Epub 2004 Mar 1.
29. Rosner F., Zarrabi M.H., Benach J.L., Habicht G.S., Babesiosis in splenectomized adults. Review of 22 reported cases. Am J Med 1984 Apr;76(4):696-701. Review.
30. Rabinstein A., Tikhomirov V., Kaluta A., Gelfmann N., Iannini P., Edwards L., Recurrent and prolonged fever in asplenic patients with human granulocytic ehrlichiosis. QJM 2000 Mar;93(3):198-201.
31. Han X.Y., Lin P., Amin H.M., Ferrajoli A., Postsplenectomy cytomegaloviral mononucleosis: marked lymphocytosis, TCRgamma gene rearrangements, and impaired IgM response. Am J Clin Pathol 2005 Apr;123(4):612-7.
32. Watt K.M., Massaro M.M., Smith B., Cohen-Wolkowiez M., Benjamin D.K. Jr., Laughon M.M., Pharmacokinetics of moxifloxacin in an infant with Mycoplasma hominis meningitis. Pediatr Infect Dis J 2012 Feb;31(2):197-9. doi: 10.1097/INF.0b013e31823980c3.
33. Shatz D.V., Schinsky M.F., Pais L.B., et al, Immune responses of splenectomized trauma patients to the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine at 1 versus 7 versus 14 days after splenectomy. J Trauma 1998;44:760.
34. Konradsen H.B., Rasmussen C., Ejstrud P., Hansen J.B., Antibody levels against Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae type b in a population of splenectomized individuals with varying vaccination status. Epidemiol Infect 1997;119:167.
35. Rubin L.G., Levin M.J., Ljungman P., et al, 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. Clin Infect Dis 2014;58:e44.
36. Nuorti J.P., Whitney C.G., Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Prevention of pneumococcal disease among infants and children – use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine – recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2010;59:1.
37. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among children aged 6-18 years with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Morb Mortal Wkly Rep (MMWR) 2013;62:521.
38. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Morb Mortal Wkly Rep (MMWR) 2012;61:816.
39. Mourtzoukou E.G., Pappas G., Peppas G., Falagas M.E., Vaccination of asplenic or hyposplenic adults. Br J Surg 2008;95:273.
40. Musher D.M., Ceasar H., Kojic E.M., et al, Administration of protein-conjugate pneumococcal vaccine to patients who have invasive disease after splenectomy despite their having received 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. J Infect Dis 2005;191:1063.
41. Briere E.C., Rubin L., Moro P.L., et al, Prevention and control of haemophilus influenzae type b disease: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2014;63:1.
42. American Academy of Pediatrics, Haemophilus influenzae infections. In Kimberlin D.W., Brady M.T., Jackson M.A., Long S.S. (eds.), Red Book, 2015, Report of the Committee on Infectious Diseases, 30th ed. American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL, 2015, p. 368.
43. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Infant meningococcal vaccination: Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recommendations and rationale. Morb Mortal Wkly Rep (MMWR) 2013;62:52.
44. Borrow R., Joseph H., Andrews N., et al, Reduced antibody response to revaccination with meningococcal serogroup A polysaccharide vaccine in adults. Vaccine 2000;19:1129.
45. MacLennan J., Obaro S, Deeks J., et al, Immune response to revaccination with meningococcal A and C polysaccharides in Gambian children following repeated immunisation during early childhood. Vaccine 1999;17:3086.

46. Jugenburg M., Haddock G., Freedman M.H., et al, The morbidity and mortality of pediatric splenectomy: does prophylaxis make a difference? J Pediatr Surg 1999;34:1064.
47. American Academy of Pediatrics, Immunization in immunocompromised children. In Kimberlin D.W., Brady M.T., Jackson M.A., Long S.S. (eds.), Red Book, 2015, Report of the Committee on Infectious Diseases, 30th ed. American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL, 2015, p. 74.
48. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, The Management of Sickle Cell Disease. NIH Publication No. 02-2117, US Department of Health and Human Services, 2002.
49. Section on Hematology/Oncology Committee on Genetics, American Academy of Pediatrics, Health supervision for children with sickle cell disease. Pediatrics 2002;109:526.

INFECȚII LA UTILIZATORII DE DROGURI PE CALE INTRAVENOASĂ

Adrian Abagiu

Definiție. Consumatorii de droguri pe cale intravenoasă (CDI sau UDI) reprezintă o populație aparte, care poate suferi de anumite infecții specifice (infecții cu virusuri cu transmitere prin sânge, HIV, VHC, VHB etc.), dar la care pot fi prezente și forme particulare ale unor infecții bacteriene, cum sunt leziunile de tip fasciită necrozantă după injectarea de desmorfină. [1,2]

Istoric. Imediat după generalizarea utilizării seringilor, abordul intravenos a început să fie folosit tot mai frecvent pentru a obține rapid efectul medicamentelor și implicit al drogurilor.

Etiologie. Utilizatorii de droguri pe cale intravenoasă fac în principal infecții legate de injectarea drogului în condiții nesterile și infecții datorită folosirii în comun a seringilor sau a ustensilelor pentru pregătirea drogului. Din prima categorie fac parte cel mai frecvent tromboflebitele și celulitele bacteriene cu stafilococi, streptococi, clostridii etc., iar din a doua categorie, hepatitele acute și cronice cu VHC, VHB, VHD și infecția cu HIV. [1]. O patologie aparte este reprezentată de endocardita cu Candida, care se întâlnește anual la aproximativ 5% din utilizatorii de heroină i.v. [3] și care se poate vindeca (în peste 70% din cazuri) doar prin oprirea administrării i.v. a drogului.

Epidemiologie. Așa cum există o anumită „epidemiologie" a consumului de droguri i.v. de la o țară la alta, implicit va exista și o epide-

miologie specifică a infecțiilor datorate consumului de droguri i.v. legată de mai mulți factori, cum ar fi: tipul drogului injectat, puritatea acestuia, numărul de seringi de unică folosință distribuite de autorități ca măsură de prevenire a răspândirii infecțiilor cu transmitere prin intermediul sângelui. În ultimii ani, în România a existat o fluctuație a drogului preferat. [2]. Din 1998 până în 2009, drogul folosit de peste 95% dintre UDI era heroina, drog cu un pattern de injectare de 3-5 ori pe zi și asociat în primul rând cu transmiterea VHC și cu endocardita cu fungi. Complicațiile infecțioase la locul injectării sunt date mai mult de gradul de puritate al heroinei „stradale" și deci, implicit, de substanțele cu care dealer-ul își *„înmulțește"* marfa – de obicei praf de capuccino, cretă, var, diazepam etc. Din 2009, au apărut așa-zisele droguri legale, numite și *„etnobotanice"*, majoritatea fiind substanțe cu proprietăți psihostimulante. Ele au înlocuit rapid heroina în preferințele UDI, astfel încât în 2010 erau folosite de 30,6% din consumatorii de droguri i.v., iar în 2012 de 49,5%. [2]

Deoarece pattern-ul lor de injectare presupunea 6-10 injectări/zi, iar, concomitent, numărul de seringi distribuite a scăzut în intervalul 2010-2012, ele au determinat apariția epidemiei de HIV în rândul UDI, fenomen semnalat de punctul focal român al Agenției Române Anti-drog încă din noiembrie 2011. Apariția epidemiei HIV și scoaterea lor în afara legii au determinat stagnarea numărului de utilizatori ai acestor substanțe undeva la 40-49% în 2013 și 2014. [2]. Din 2015 s-a constatat o tendință de renunțare la consumul zilnic de *„etnobotanice"*, astfel că doar circa 25% au rămas utilizatori ai acestor droguri, alți aproximativ 30% consumă zilnic opiacee și la 2-3 zile *„etnobotanice"*, iar restul a revenit sau rămas doar pe heroină.

Patogenie. Refolosirea și/sau folosirea în comun a seringilor sau a ustensilelor de preparare (fiola sau „tăvița" de fierbere/dizolvare) permite pătrunderea în organismul consumatorilor a agentului patogen care urmează mecanismele comune de înmulțire și ulterior produce boala. [5]. Catinonele (o parte din drogurile noi, cu proprietăți psihostimulante) au efect lezional direct pe endocard (Roth), citat de [3], ceea ce explică creșterea dramatică a numărului de endocardite la consumatorii de droguri i.v. Se estimează că, anual, aproximativ 25% dintre aceștia dezvoltă o endocardită, mai ales de cord drept, de etiologie bacteriană în peste 97% din cazuri.

Anatomie patologică. Aspectele anatomopatologice ale infecțiilor la UDI sunt asemănătoare celor întâlnite la pacienții neconsumatori de droguri. Se poate descrie ca excepție leziunea de tip fasciită necrozantă, în care, alături de bacteriile aerobe și anaerobe implicate, sunt prezente și impuritățile chimice din desmorfină, care determină necroză și distrucție

cutaneomusculară în regiunea învecinată locului de inoculare. Spre deosebire de leziunea de fasciită clasică, leziunile post-desmorfină arată ca și cum zona a *„scăpat"* mușcăturii unui crocodil, de unde și denumirea stradală de *„crocodil"* dată drogului [vezi Fig. 6]. Desmorfina este un drog opiaceu preparat artizanal din codeină, dar de circa opt ori mai potent.

Clinică. Forma obișnuită a infecțiilor cutanate relativ frecvente la UDI este aceea a leziunilor de tip numular, situate cutanat superficial, pe traiectul venelor periferice, atât la membrele superioare, cât și inferioare. [Fig. 1 și Fig. 2]

Fig. 1.

Fig. 2.

Formele severe se asociază cu abcese care frecvent fistulizează spontan, pacienții UDI fiind, din păcate, frecvent tergiversați de serviciile de chirurgie. [Fig. 3, Fig. 4 și Fig. 5]

Fig. 3.

Fig. 4.

Fig. 5.

Fig. 6.

O evoluție particulară este cea după injectare de *„crocodil"*. În Fig. 6 este prezentată o leziune din literatură.

Un aspect atipic apare atunci când, din cauza durerilor în zona leziunii cutanate, pacientul își injectează doza sau cel puțin o parte din ea în jurul leziunii. Injectarea drogului perilezional diminuează durerea locală, dar întreține și amplifică leziunea, accentuând în final durerea. În Fig. 7 este prezentată o leziune la nivelul gambei.

Fig. 7.

În general, evoluția leziunilor este asemănătoare cu cea de la pacienții neconsumatori de droguri, fiind mai dificilă doar în cazurile în care UDI asociază și imunodepresie sau nu reușesc să renunțe la continuarea administrării drogului.

În ceea ce privește celelalte infecții frecvent întâlnite la UDI, respectiv hepatitele virale, infecția cu HIV și TB, în ultimii ani studiile au arătat rate de răspuns la tratament asemănătoare cu cele de la pacienții neconsumatori de droguri [4,7], dar doar la pacienții aderenți.

O mare problemă la pacienții UDI este afectarea proceselor mentale în contextul dependenței de drog [12], practic comportamentul lor fiind ***centrat*** pe evitarea sevrajului. De aceea, aderența lor la orice tratament este condiționată de asigurarea terapiei de substituție și de administrarea acelor tratamente pentru infecțiile asociate care nu interacționează cu terapia de substituție în sensul scăderii efectului și apariției sevrajului. [4,6]. În aceste situații este foarte importantă comunicarea cu pacientul și explicarea pe înțelesul lui a posibilelor manifestări asociate terapiei [4,11], care pot fi asemănătoare sevrajului (spre exemplu, în terapia cu interferon pegylat).

Din punct de vedere al sănătății publice, s-a conturat în ultimii ani importanța tratării UDI pentru prevenirea răspândirii HIV și a infecției cu virusurile hepatitice la restul populației, tratamentul UDI devenind veriga esențială în reducerea *„încărcăturii virale"* la nivel populațional. [8]. Deși terapiile sunt costisitoare și există riscul ca acești pacienți să se „reinfecteze" datorită comportamentelor la risc, studiile cost/eficiență din ultimii 5 ani au arătat toate rezultate pozitive. [10]

Tratamentul UDI este un tratament complex, care trebuie să includă o multitudine de elemente pe lângă cel medical și psihoterapeutic. [2,11]. Astfel, trebuie găsite soluții și pentru problemele sociale (lipsa documentelor de identitate, a unor venituri *„legale"* constante, a locuinței etc.). Fără această abordare holistică, problemele generate de consumul de droguri nu vor putea fi stăpânite și diminuate în timp.

BIBLIOGRAFIE

1. An overview of the drug-related infectious diseases (DRID) key indicator, EMCDDA, Lisbon, 2009 Jan. http://www.emcdda.europa.eu/publications/methods/drid-overview.
2. Abagiu A.O., Marinescu A.G., Niculescu I.T., Koulosousas A., Paris E., Mărdărescu M., 5 ani de „droguri legale" în România – consecințe medicale și soluții. Prezentare orală premiată cu bursa ISAM la al 16-lea Congres Internațional al Medicinei Adicțiilor, Oct 2014. Publicată în Alcoolul și Alcoolismul, Jurnalul Internațional al Consiliului Medical pentru Alcool 2014 Sep;49(Suppl.). SY03-1-4 ISSN 1464-3502 (ONLINE). http://alcalc.oxfordjournals.org/content/49/suppl_1/i5.2.
3. Abagiu A.O., Duna F.M., Manu B., Leoveanu V., Petre A., Streinu-Cercel A., Afectarea cardiacă la dependenții de „legale" iv în București, România, prezentată la al 74-lea Congres al C.P.D.D, 9-14 Iun 2012, Palm Springs SUA. http://cpdd.org/wp-content/uploads/2016/07/2012Programbook.pdf, p. 31.
4. Abagiu A.O., Duna F.M., Niculescu I.T., Stoica I.G., Fierbințeanu I.C., Apolzan E., Streinu-Cercel A., Diferențe în aderența la terapia ARV la pacienții aflați în tratament de substituție cu opioide, poster prezentat la Conferința NIDA de la al 75-lea Congres al Colegiului pentru Problemele Dependenței de Droguri, 14-20 Iun 2013.

5. Baumann M.H., Partilla J.S., Lehner K.R., et al, Powerful cocaine-like actions of 3,4-methylenedioxypyrovalerone (MDPV), a principal constituent of psychoactive ‚bath salts' products. Neuropsychopharmacology 2013;38(4):552-562.
6. Bruggmann P., Litwin A.H., Models of Care for the Management of Hepatitis C Virus Among People Who Inject Drugs: One Size Does Not Fit All.
7. Dore G.J., Grebely J., Alice F., Litwin A.H., Dalgard O., Gane E., Shibolet O., et al, C-EDGE CO-STAR: Adherence and drug use in HCV-Infected Persons on opioid agonist therapy receiving Ebasvir/Grazoprevir fixed dose combination for 12 weeks.
8. EASL Recommendations on HCV treatment in 2017. https://www.easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice-guidelines/detail/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-c-2016.
9. Gibbons S., Zloh M., An analysis of the „legal high" mephedrone. Bioorg MedChem Lett 2010;20:14,41354139.
10. Martin N.K., et al, Number of new HCV infections averted per yearly treatment. J Hepatology 2016.
11. Reimer J., Schmidt C.S., Shulte B., et al, Psychoeducation Improves HCV treatment During Opioid Substitution Therapy: A Controlled, Prospective Multicenter Trial, clinical trial registration: NCT00844272.
12. Rothman R.B., Baumann M.H., Dersch C.M., Romero D.V., Rice K.C., Carroll F.I., Partilla J.S., Amphetamine-type central nervous system stimulants release norepinephrine more potently than they release dopamine and serotonin. Synapse 2001;39:32-41.

INFECȚII ASOCIATE DISPOZITIVELOR MEDICALE

Lucian Negruțiu

Prezentare generală. Inserția sau implantarea unor dispozitive medicale este o parte importantă a terapeuticii medico-chirurgicale actuale.

OMS estimează că între 5 și 16% dintre pacienții spitalizați dezvoltă o infecție asociată îngrijirilor medicale, dintre care peste 60% sunt asociate cu implantarea unor dispozitive medico-chirurgicale. [11,12,13,14]

Dispozitivele medicale sunt responsabile de inducerea unui număr important de infecții nozocomiale, bacteriene sau fungice, îndeosebi la pacienții critici. Patogeneza infecțiilor privind dispozitivele medicale asociază diverse interacțiuni produse între patogeni, dispozitivul medical și organismul-gazdă. Colonizarea bacteriană, fungică etc. a dispozitivului medical constituie, de obicei, „preludiul" infecției și al alterării funcției acestuia.

Istoria acestui tip de patologie infecțioasă începe odată cu introducerea în practica curentă a tehnicilor de abord invaziv: dispozitive de perfuzie, cateterisme de diverse tipuri și cu diverse localizări. [Tabelul I]

TABELUL I Exemple de dispozitive medicale posibil infectabile

Dispozitive intravasculare
Catetere periferice (arteriale, venoase)
Catetere centrale venoase tunelizate sau nontunelizate
Catetere arteriale pulmonare
Porturi de implant (Port-a-Cath, MediPort, Infus-a-Port)
Dispozitive cardiovasculare
Valve cardiace mecanice
Defibrilatoare implantabile și alte dispozitive înrudite
Grefoane vasculare
Dispozitive de asistare ventriculară
Stenturi coronariene
Monitoare implantabile
Dispozitive ortopedice
Proteze articulare sau alte implanturi reconstructive ortopedice și spinale
Dispozitive de fixare a fracturilor
Dispozitive urologice
Dispozitive gonflabile intravezicale etc.
Dispozitive ginecologice – implanturi mamare
Dispozitive ORL – implanturi cohleare; implanturi la nivelul urechii mijlocii
Dispozitive oftalmologice – lentile intraoculare; tuburi pentru terapia glaucomului
Dispozitive stomatologice: implanturi dentare

Reprodus după: Drugs 2005;65 (2):179-214.

Date epidemiologice. Datele epidemiologice privind infecțiile asociate dispozitivelor medicale (IADM) pot fi grupate, în mare, în trei categorii, după tipul de dispozitiv infectat:

1. Epidemiologia infecțiilor asociate cateterelor și protezelor vasculare.
2. Epidemiologia infecțiilor asociate sondajelor urinare.
3. Epidemiologia pneumopatiilor asociate ventilației mecanice.

Epidemiologia infecțiilor asociate cateterelor vasculare. În unele statistici, cateterismele vasculare sunt la egalitate cu cele urinare în ceea ce privește rata de IADM. Într-o statistică franceză privind bacteriemiile nozocomiale, totalizând peste 10 milioane de zile de spitalizare, una din 5 bacteriemii a fost produsă de infectarea cateterelor venoase centrale. Incidența acestor infecții depinde mult de durata spitalizării și de tipul de compartimente spitalicești unde sunt internați pacienții, secțiile de ATI fiind cele mai incriminate. Cateterismele venoase centrale sunt cele mai expuse infecțiilor. Rezultate similare s-au înregistrat și în SUA, unde incidența infecțiilor bacteriene locale sau sistemice asociate cateterismelor venoase centrale (CVC) a variat de la 1,3 (în secțiile de reanimare pediatrică), la 5,5 bacteriemii/1 000 de zile de spitalizare (în secțiile de reanimare pentru pacienții cu arsuri).

Prelungirea duratei de spitalizare în secțiile de reanimare franceze datorată bacteriemiilor asociate CVC variază de la 4 la 19 zile, iar mortalitatea atribuabilă acestora este de 10-20% din pacienți.

Cateterele venoase periferice (CVP) sunt dispozitivele spitalicești invazive cele mai utilizate. Riscul infecțios asociat CVP este probabil subestimat din cauza unei documentări microbiologice inadecvate (culturi din cateter și/sau din situl de inserție – de obicei neefectuate, lipsa unor semne locale specifice: eritem și/sau durere locală, indurație flebitică a cordonului venos sau extragerea rapidă, fără însămânțare a CVP). Studiile epidemiologice comparative arată că riscul unei infecții sistemice asociate CVP este mai mic decât al celui asociat cateterelor venoase centrale (CVC).

Epidemiologia infecțiilor asociate sondajelor urinare (ISU). Datele epidemiologice certe privind acest tip de infecții sunt dificil de interpretat, pentru că prelevatele trimise laboratoarelor de microbiologie se recoltează destul de rar sau incorect, iar medicii nu furnizează, de obicei, suficiente date clinice, indispensabile, pentru a se face distincția între o colonizare bacteriană sau o infecție propriu-zisă. Anchetele de prevalență arată însă că infecțiile urinare la cei cu cateterism vezical reprezintă un procentaj de 30%-40% din totalul infecțiilor nozocomiale din multe țări, fiind favorizate de duratele lungi sau repetate de portaj al sondei.

Trebuie spus că relațiile dintre *bacteriuria asimptomatică* și sondajul urinar rămân, încă, neclarificate.

Epidemiologia și factorii de risc ai pneumopatiilor produse prin ventilația mecanică (PVM). PVM se înregistrează la cca 10-30% din pacienți, adulți sau copii, aflați sub ventilație mecanică. La pacienții din secțiile de chirurgie toracică sau abdominală riscul de PVM se multiplică cu 2 din cauza alterării mecanismelor de apărare naturală a tractusului respirator, indusă chiar de intervenția chirurgicală. Cele mai multe cazuri de PVM (>50%) sunt raportate la pacienții intubați și supuși unei ventilații mecanice prelungite, de exemplu adulții cu sindrom de detresă respiratorie acută. De obicei, aceste infecții sunt polimicrobiene. La pacienții operați riscul de pneumopatie postoperatorie se multiplică de 4 ori atunci când durata operației și a intubației este de peste 2 ore.

Etiologia infecțiilor asociate dispozitivelor medicale:

Etiologia infecțiilor asociate cateterelor și protezelor vasculare. [6,7,9]. Pentru cateterele cu emergență cutanată, cele mai frecvente microorganisme asociate bacteriemiilor sunt cele ale florei cutanate și în special *stafilococii coagulazo-negativi* (38%), urmați de *stafilococul auriu* (27%), *Candida* spp. și *enterobacterii*. În secțiile de reanimare, după *cocii Gram+* (49%), *enterobacteriaceele* (28%) și *Pseudomonas aeruginosa* (13%) sunt cele mai frecvente dintre microorganismele responsabile de colonizarea CVC.

Pentru cateterele implantate chirurgical și pentru cele centrale cu inserție periferică (PICCline), în ordinea prevalenței se izolează: *stafilococii coagulazo-negativi, enterobacteriaceele, stafilococul auriu* și *Pseudomonas aeruginosa.*

Etiologia infecțiilor asociate sondajului urinar (ISU). În cazul ISU, microorganismele cel mai frecvent izolate sunt enterobacteriile provenite din flora digestivă a pacientului (60%), normală sau modificată de antibiotice, cu predominanța *Escherichiei coli.* În secțiile de reanimare, după enterobacterii, mai frecvent izolate sunt: *Pseudomonas aeruginosa* (16%), *Candida* (15%) și *enterococii* (12%). ISU survenite după sondajele urinare de scurtă durată sunt de obicei monomicrobiene. Sondajele urinare de lungă durată (>30 de zile) se pot însoți de o bacteriurie importantă ($\geq 10^5$ UFC/ml) polimicrobiană, în 80% din cazuri.

Etiologia pneumopatiilor apărute sub ventilația mecanică (PVM). Speciile de bacterii inductoare ale PVM variază în funcție de durata aplicării dispozitivelor de ventilație mecanică. În cazul PVM apărute precoce (<5 zile de intubare), speciile microbiene cel mai frecvent izolate sunt adesea similare cu cele găsite în flora orofaringiană comensală: *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Escherichia coli, Staphylococcus aureus* sensibil la meticillină etc. Aceste pneumopatii sunt consecința unei inhalări masive de microbi în urma intubării. De obicei, PVM apărute precoce au un prognostic mai puțin sever decât PVM tardive. PVM apărute tardiv sunt produse de o floră modificată de administrarea prealabilă de antibiotice cu spectru larg.

Patogenia infecțiilor asociate dispozitivelor medicale [1,7]:

Patogenia infecțiilor asociate cateterelor vasculare

Indiferent de tipul de dispozitiv implantat, în cele 24 de ore scurse după inserția unui cateter poate începe formarea biofilmului, care va deveni punctul de plecare pentru producerea unor infecții locale sau sistemice.

Patogeneza infecției de cateter se realizează, schematic, în două etape.

– *Prima etapă* este formarea rapidă a biofilmului pe suprafața cateterului intravascular, asociată cu o rapidă inițiere a adeziunii și atașării microorganismelor pe suprafața polimerului din care este făcut cateterul.

– *A doua etapă,* cu o durată prelungită, realizează o acumulare de factori cu proliferare lentă de celule ce aderă unele de altele, dar și de peretele intern al cateterului. Se vor induce acum *proliferarea* celulelor bacteriene, de exemplu tulpini virulente de stafilococi, și *adeziunea* intercelulară a acestora.

În final, microorganismele se desprind de macrocoloniile formate și vor fi vehiculate în circulația sanguină, producând metastaze septice

și complicații embolice. Aderența microbiană de polimerul cateterului depinde de caracteristicile microorganismului, dar și de natura corpului străin – cateterul. Alți factori implicați sunt forțele fizico-chimice: polaritate, forțe van der Waals și interacțiuni hidrofobice. Hidrofobicitatea și aderența inițială a Staphylococcus epidermidis favorizează activarea de cuplare a vitronectinei, asociată cu activarea a două proteine de pe suprafața bacteriei, numite SSP-1 și SSP-2.

Mecanismele de aderență microbiană la suprafața de polistiren a cateterelor sunt mult mai complexe, aici detaliind doar pe cele mai importante.

Schematic, se descriu trei modalități de multiplicare a bacteriilor ce infectează un cateter, primele două succedându-se după plasarea unui cateter de lungă durată :

1. Colonizarea pe cale extraluminală a cateterului. Este mecanismul cel mai frecvent incriminat pentru cateterele cu emergență cutanată, ce apare în primele zile de la inserția cateterului. Bacteriile provenind din flora cutanată sau orofaringiană a pacientului, a personalului de îngrijire sau provenind dintr-un antiseptic contaminat vor migra, via situl de infecție, pe calea suprafeței externe a cateterului, de-a lungul traiectului său subcutanat. Această contaminare poate surveni, de asemenea, prin pansamentele plasate în locul de abord.

2. Colonizarea intraluminală a cateterului. Are la origine introducerea microorganismelor în lumenul cateterului, la nivelul locului de cuplaj al acestuia cu conectorul/camera dipozitivului, prin manevrele de realizare a racordurilor cu linia venoasă, prin injectări sau deconectări repetate sau prin administrarea prin cateterul respectiv a unor soluții medicamentoase contaminate. Acest tip de contaminare apare mai frecvent după menținerea unui CVP peste 4 zile sau după 7-10 zile – în cazul inserției unui CVC. Acest mecanim de contaminare se semnalează mai ales la nivelul rezervorului cateterelor implantabile, din cauza injectărilor repetate în respectivul rezervor, care favorizează transferul microorganismelor de la nivelul pielii deja contaminate a pacienților.

3. Colonizarea porțiunii intravasculare a cateterului. Se poate face pe cale hematogenă, secundar unor episoade de bacteriemie datorate prezenței unui focar infecțios aflat la distanță (pulmonar, digestiv, urinar etc.). Această modalitate este prezentă în practică mai rar.

Factorii de risc ai infecțiilor asociate cateterelor vasculare. Pe lângă factorii de risc ai pacientului (vârstele extreme, sexul masculin, imunodepresia, starea disnutrițională), au fost identificați și factori legați de experiența personalului de îngrijire, de situl de abord ales, de materialul din care este confecționat cateterul, de frecvența și condițiile de manipulare a liniei venoase, de durata cateterizării, de tipul de soluție perfuzabilă utilizată (compoziție, pH, osmolaritate, debit de perfuzie etc.).

Patogenia infecțiilor asociate protezelor vasculare (IPV)

Patogenia este cvasisimilară cu cea descrisă în cazul infecțiilor asociate cateterelor vasculare și depinde de stadiul de infecție, din clasificarea Szilagyi:

– Stadiul I: infecție cutanată.
– Stadiul II: infecția țesuturilor subcutanate.
– Stadiul III: infecția materialului protetic.

Incidența IPV variază între 1 și 6%, având, după diverse statistici, următoarea distribuție:

- IPV <1% – în pontajul aortic subrenal.
- IPV 1-2% – în pontajul aortofemural.
- Până la 6% – în pontajul infrainghinal.
- Cu risc de amputație în 4-14% din cazuri.

Mortalitatea din IPV realizează următoarele procente: 10-25% la 30 de zile după precizarea diagnosticului, 50% după cca 1 an de la pontaj.

În amputațiile majore, IPV pot ajunge până 70%, iar majoritatea deceselor pot surveni imediat postoperator, mai ales în secțiile de reanimare.

Principalii factori de risc din IPV sunt:
– abordurile inghinale;
– infecțiile cutanate;
– complicațiile cutanate postoperatorii;
– bacteriemiile periprocedurale.

Patogenia infecțiilor asociate sondajului urinar

Factorii care se opun infectării vezicale sunt multipli: lungimea uretrei, caracteristicile fizico-chimice ale urinei normale (pH, osmolaritatea urinară și conținutul în acizi organici, care inhibă creșterea majorității organismelor), efectul hidrodinamic al micțiunilor, secrețiile urinare inhibitorii ale adeziunii bacteriene, mucopolizaharidele produse de celulele endoteliului vezical, proteina Tamm-Horsfall. Sondajul vezical sau alte manevre invazive alterează mecanismele apărării antibacteriene, facilitând *colonizarea bacteriană* – care reprezintă prima etapă a producerii prin sondă a unei infecții urinare. În rare cazuri, infecția se poate produce și pe cale hematogenă sau limfatică, plecând de la o sursă endogenă, de exemplu un stafilococ auriu. Au fost descrise două moduri de infecție pe cale ascendentă care pot fi asociate la un același pacient sondat:

1. *Prin migrare transluminală,* se vor dezvolta colonii microbiene pe suprafața sondei, de obicei endogene, plecând de la nivelul meatului urinar către vezică sau uretră, adesea prin manevre invazive.

2. *Prin migrare intraluminală,* atunci când microorganismele pătrund în interiorul sistemului închis de drenaj prin mai multe mecanisme: refluxul către vezică a urinei colectate în momentul mobilizării pacientului sau deteriorării sistemului de drenaj la nivelul conexiunii dintre sondă și

colectorul de urină sau golirii incorecte a colectorului. În aceste cazuri, se produce o transmitere încrucișată a microorganismelor de origine exogenă, vehiculată de personalul de îngrijire din salonul de spital (manuportaj). Uneori, acest mecanism poate genera o veritabilă alură epidemică a infecției. În aceste cazuri biofilmul se instalează după cca 27-72 de ore de la poziționarea sondei. Dacă speciile bacteriene incriminate din biofilm sunt producătoare de uree, de exemplu: Proteus spp., Providencia, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, ele vor hidroliza ureea urinară în amoniac liber, care va induce o creștere a pH-ului urinar și o precipitare a sărurilor minerale din urină, formând *cristale de hidroxiapatită* sau *struvită*, care se vor încrusta în sondă. Această încrustare a respectivelor cristale, produsă în jurul balonașului sau în lumenul sondei, va antrena o reducere a diametrului canalului de drenaj, urmată de stagnarea urinei, care favorizează bacteriuria. Acest mecanism patogenic este extrem de caracteristic pentru formarea biofilmului din sondele vezicale. Sondele vezicale favorizează infecția și fac căile urinare mult mai vulnerabile la infecție atunci când sonda devine colonizată. Persistența în arborele urinar a acestor reziduuri, ca urmare a unui drenaj defectuos, va declanșa o eroziune a mucoasei uroteliale. Aceste eroziuni vor favoriza persistența riscului infecțios chiar și după extragerea dispozitivului, timp de câteva zile.

Patogenia pneumopatiilor asociate ventilației mecanice

Chiar și la subiectul sănătos căile aeriene inferioare și alveolele pulmonare sunt supuse în mod curent la contaminări microbiene, contracarate de aparatul respirator prin diverse mecanisme: mișcările microcililor epiteliului respirator, secreția locală de IgAs, acțiunea macrofagelor alveolare.

În cazul alterării funcționale sau morfologice ale acestor mijloace defensive, instalate la pacienții intubați și agravate de patologia subiacentă – bacteriană, virală sau fungică, se pot produce pneumopatii grave.

Principalul mecanism de realizare a acestor pneumopatii este microinhalarea de secreții ce conțin microorganisme patogene, endogene sau exogene, cu posibilitatea unei transmisii încrucișate de la un pacient la altul sau din mediul ambiant din secția/salonul de spital respectiv, dar și prin colonizări din căile aeriene superioare sau din tractul digestiv al pacientului. Aceste colonizări sunt favorizate de prezența unei sonde de intubație endotraheală care scurtcircuitează, practic, bariera naturală existentă între orofaringe și trahee, însoțită de alterarea clearance-ului mucociliar ce inhibă efectul de eliminare mecanică prin tuse. Balonașul sondei de intubație nu asigură o etanșeitate perfectă între orofaringe și căile respiratorii proximale. Asfel, se permite microinhalarea de secreții potențial infective, secreții care se acumulează în porțiunea posterioară a orofarin-

gelui și care pot fi cauzate și de alterarea conștienței pacientului sau/și de reducerea reflexelor de eliminare de la nivelul ariei orofaringiene. Prin intubare se poate leza epiteliul mucoasei traheale, faclitându-se colonizarea.

Dacă sursa principală a acestor microorganisme potențial patogene este orofaringele, colonizarea de la nivelul gastric este favorizată de o modificare a pH-ului și de o eventuală prezență a unei sonde nazogastrice, care „per se" poate constitui un rezervor microbian.

Acest fenomen este agravat de refluxul gastroesofagian sau de sedare a pacientului.

O altă modalitate de contaminare a căilor respiratorii este prin intermediul materialului de ventilație, al nebulizatoarelor sau al fibroscoapelor, al aerului ambiant sau al apei din rețeaua spitalului. Aerosolizarea germenilor în căile respiratorii este un mecanism implicat în producerea pneumopatiilor asociate contaminării unui circuit respirator sau a unui nebulizator. Contaminarea circuitelor de ventilație poate preceda sau poate surveni după montarea dispozitivelor ventilatorii, determinând colonizarea căilor aeriene superioare. Acest tip de contaminare apare mult mai rar în cazul unor infecții virale (virusul sincițial respirator, virusurile gripale), al legionelozei, aspergilozei sau al infecției cu bacilul Koch.

A treia cale de contaminare este infecția prin continuitate (pleurezie purulentă, mediastinită) sau plecând de la un focar situat la distanță, care favorizează producerea de emboli septici pulmonari, mai frecvent observabilă în septicemiile cu stafilococ auriu sau cu Pseudomonas.

În pofida multiplelor date acumulate până acum, producerea biofilmului apărut datorită inserției sondei de intubație nu este complet elucidată.

Biofilmul [2,3,4] poate fi definit drept o comunitate plurimicrobiană activă, fixată pe o suprafață inertă, care se menține inclavată în aceasta prin secreția de către micoorganismele din structura biofilmului a unei *matrice adezive,* cu rol protector. Respectiva colonie de microorganisme ce compun biofilmul este o structură dinamică, ce se reînnoiește mereu, fiind o caracteristică a microorganismelor sedentare, fixe. Deci, biofilmul din infecțiile asociate dispozitivelor medicale este o colonie bacteriană fixată pe peretele oricărui dispozitv medical.

În biofilm microorganismele se multiplică, având o dinamică accentuată. Spre deosebire de biofilme, coloniile denumite *planctonice* sunt agregate microbiene, formate din puține celule care flotează pasiv într-un mediu lichid, de exemplu în sânge. Coloniile zise *sesile* sunt colonii atașate fix de un suport și nu prezintă mișcări libere.

Biofilmele microbiene se produc atunci când microorganismele aderă la suprafața dispozitivelor medicale producând polimeri extracelulari, care facilitează adeziunea generând o *matrice structurală.* În plus față

de aceste modificări structurale, bacteriile din biofilm prezintă caracteristici ce le asigură creșterea, multiplicarea și protecția față de mecanismele imune ale gazdei. Bacteriile din biofilm sunt de până la 1 000 de ori mai rezistente față de antibiotice, comparativ cu cele planctonice.

Alterarea micromediului din interiorul unui cateter va crește rata de multiplicare a bacteriilor și de protejare a enzimelor lor distructive din interiorul matricei printr-un mecanism de sisteme de semnalizare de tip *quorum sensing*, care coordonează activitatea lor biologică și suprareglează activitatea genelor microbiene de stres, fapt ce reduce susceptibilitatea la terapia antimicrobiană.

Implanturile chirurgicale produc leziuni tisulare care vor genera reacții inflamatorii ce favorizează colonizarea bacteriană.

Proprietățile fizico-chimice ale dispozitivelor folosite pentru cateterisme favorizează aderența bacteriilor. În plus, rezistența înnăscută la anume antibiotice, asociată cu prezența biofilmului ce conține o foarte mare densitate microbiană, favorizează un transfer orizontal al genelor de rezistență antimicrobiană.

Chiar dacă tehnicile de asepsie sunt corect respectate după implantul unui dispozitiv, apariția și dezvoltarea unui biofilm pe dispozitivele utilizate este foarte rapidă. Foarte schematic, prima etapă în dezvoltarea biofilmului este depozitarea pe/în dispozitivul utilizat a unor substanțe organice provenite din mediul local: fibronectine, fibrinogen, colagen, proteine sanguine/urinare.

Acestea vor forma suportul pentru adeziunea uneia sau mai multor specii microbiene: bacterii, levuri, care vor trăi împreună prin relații de simbioză sau de cooperare.

Ulterior, asistăm la faza de consolidare și maturare a biofilmului, în care microorganismele vor secreta *matricea* formată din exopolizaharide. Aceasta va forma o structura tridimensională protectoare, în interiorul căreia, prin quorum sensing, bacteriile își vor coordona comportamentul.

Stafilococul auriu își exercită efectul toxic prin producere de toxine. Producerea de toxine este autoindusă de *proteina activatoare a ARN III (RAP)* și prin peptidul autoindus (AIP) și este inhibată de către peptidul inhibitor al ARN III, numit RIP, și de inhibitorul moleculei autoinductoare – AIP. RIP, împreună cu molecula AIP, s-a folosit drept țintă pentru un vaccin antistafilococic, utilizat pentu prevenția și supresia infecțiilor stafilococice asociate cateterelor cardiovasculare.

În cazul infecțiilor cu stafilococi, quorum sensing se realizează prin peptidul III activator al ARN-ului (RAP), ce are drept țintă molecula de RAP numită TRAP.

În final, se realizează *faza de eroziune* a biofilmului, prin care bacteriile sesile sunt eliberate sub forma unor microemboli septici care vor coloniza alte situri.

Cercetări mai recente arată că o familie de adezine, numite *molecule matriceale de recunoaștere a componentelor de suprafață (microbial surface components recognizing matrix molecules – MSCRAMMs)* mediază adeziunea bacteriană, în timp ce unele locusuri genetice găzduiesc gene codante pentru adezinele polizaharidice bacteriene intracelulare. Acestea sunt doar un component al matricei extracelulare identificat în multe biofilme stafilococice.

Consecințele formării biofilmelor sunt majore:

• Biofilmul limitează reacția locală imunitară prin limitarea penetrării anticorpilor și, parțial, a celulelor fagocitare. Dar fagocitele eliberează factori microbicizi, inducând o reacție inflamatorie cronică în țesuturile adiacente dispozitivului implantat.

• Bacteriile din straturile profunde ale biofilmului sunt într-o stare dormantă, inactivă. Deci ele nu pot să se divizeze, fapt ce se reflectă, pe de o parte, asupra performanțelor diagnosticului microbiologic din culturile microbiene, producând, pe de altă parte, o sensibilitate redusă la antibioticele active îndeosebi asupra bacteriilor aflate în diviziune. Acest fapt se reflectă prin creșterea concentrațiilor minime inhibitorii (CMI) de cca 100-1 000 de ori. Se explică de ce reușita tratamentului unei infecții asociate unui dispozitiv invaziv este adesea condiționată de ablația dispozitivului incriminat.

Clinica infecțiilor asociate unor dispozitive medicale [1,2,3,4]:

Clinica infecțiilor asociate cateterismelor intravasculare (IACIV)

Tabloul clinic al acestor infecții însumează două tipuri de simptome:

– Manifestări clinice sistemice, nonspecifice.

– Manifestări clinice locale, apărute la nivelul sitului tegumentar de inserție a dispozitivului.

Simptomatologia clinică *sistemică* a IACIV nu se deosebește, în general, de cea a unor infecții ale sistemului circulator produse de alte focare și include următoarele simptome: febră, frisoane, însoțite de hipotensiune arterială, hiperventilație (polipnee, dispnee), alterarea stării mentale, manifestări nespecifice gastrointestinale (greață, vomismente, dureri abdominale, diaree). Infecțiile de tipul endocarditelor, osteomielitelor, retinitelor, abceselor de organe pot complica IACIV produse de unele microorganisme virulente de tipul Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Candida albicans. Manifestările *locale* nu sunt de obicei foarte dureroase și nici specifice, nepermițând corelarea clară cu colonizarea bacteriană a cateterului sau a unei infecții sanguine specifice. La persoanele imunocompromise sau la neutropenici simptomele descrise sunt adesea absente. Cateterele centrale inserate la nivelul venelor bazilare sau cefalice pot fi asociate cu un sit inflamator local steril, apărut secundar iritațiilor unor vene de calibru redus, de exemplu în vena cefalică, pro-

duse de inserția unui cateter prea gros. Considerăm sugestive definițiile infecțiilor de cateter formulate de CDC, pe care le sumarizăm mai jos:

• *Colonizarea cateterului:* izolarea dintr-un cateter-tip sau dintr-un segment subcutanat a cel puțin 15 unități formatoare de colonii (CFU/UFC) aparținând oricărui microorganism, prin *culturi semicantitative* (metoda plăcilor), sau a 3 sau mai multe CFU prin *culturi cantitativ/calitative,* de exemplu prin sonicare, în absența simultană a unor simptome clinice.

• *Infecția legată de un cateter local:* infecție *ex-sit:* drenaj purulent recoltat la locul de ieșire al cateterului sau eritem, fragilizare, inflamație locală cu diametrul de aproximativ 2 cm la locul de ieșire a cateterului și colonizarea cateterului, dacă acesta a fost îndepărtat.

Infecție a piesei portante a rezervorului/pungii cateterului: eritem și/sau necroză tegumentară sau a țesutului subcutanat apărută în jurul unui cateter implantat sau evidențierea colonizării cu microorganisme a cateterului extras.

• *Infecția tunelară a cateterului:* eritem, fragilizare și induratie a țesuturilor deasupra locului de inserție a cateterului sau peste 2 cm de la nivelul locului de ieșire a cateterului, plus evidențierea colonizării cateterului, dacă acesta a fost extras.

Infecția asociată cateterismelor intravasculare este definită ca o bacteriemie sau fungemie, depistată la un pacient purtător al unui dispozitiv intravascular, la care una sau mai multe hemoculturi obținute prin recoltarea dintr-o venă periferică sunt pozitive, însoțind un tablou clinic de infecție: febră, frisoane și/sau hipotensiune arterială. Aceste simptome trebuie să nu fie corelate cu o aparentă sursă de septicemie, cu excepția cateterului.

Una din următoarele două determinări trebuie să fie pozitivă: *culturi semicantitative* prelevate din cateter (≥15 CFU per segment de cateter) sau *culturi cantitative* ($\leq 10^2$ CFU per segment de cateter), în timp ce același microorganism (specie și antibiogramă) a fost izolat dintr-un segment de cateter sau dintr-o probă de sânge periferic; timpul diferențial de pozitivitate să fie obținut mai devreme cu cel puțin 2 ore față de cultura pozitivă recoltată din sângele periferic.

Clinica infecțiilor asociate protezelor vasculare

Simptomatologia clinică a infecției protezelor vasculare este cvasiidentică cu cea a patologiei de cateter și poate fi rezumată astfel: febră (44-77%), algii la nivelul pontajului (20-64%), fistulă cu secreții (20-30%), leziuni embolice/ischemice (10%).

Complicațiile cele mai frecvente sunt: hemoragice, șocul septic, amputația, decesul, adesea prin septicemie.

Cele mai frecvente infecții ale protezelor vasculare (IPV) sunt produse de: Staphylococcus aureus (20-53%), Enterobacteriaceae (14-41%),

stafilococi coagulazo-negativi (15%), Pseudomonas aeruginosa, Streptococcus spp. și Enterococcus spp. (10-15%), infecții polimicrobiene (20%), bacterii anaerobe, asociate cu alte bacterii (5%), fungi (12%).

Clinica infecțiilor asociate cateterismului urinar (ICU)

Infecțiile tractului urinar asociate cateterului sunt adesea asociate cu o bacteriemie. Aproximativ 20% din bacteriemiile produse în spital au ca punct de plecare tractul urinar, mortalitatea asociată în aceste condiții ajungând la aproape 10%. Pentru că prezența bacteriei în specimenul de urină poate reprezenta o contaminare provenită din aria periuretrală asociată bacteriuriei vezicale, nivelul de multiplicare a bacteriilor determinat dintr-un prelevat urinar poate fi asimilat cu cel al unei adevărate bacteriurii de origine vezicală determinantă în acest context. De aceea, ghidul elaborat de Societatea Americană de Boli Infecțioase definește bacteriuria conform următoarelor criterii:

Bacteriurie simptomatică (infecție de tract urinar): creștere a unor colonii formatoare de CFU/ml $\leq 10^3$ bacterii uropatogene, în prezența unor simptome compatibile cu ICU, fără identificarea unei alte surse, la un pacient purtător de un dispozitiv uretral, montat suprapubian sau a unei cateterizări intermitente. Simptomele compatibile cu această formulare: alterarea statusului mental, sensibilitate dureroasă suprapubiană sau în unghiul costovertebral, hipotensiune arterială, alte simptome sistemice inexplicabile local, de tipul unui sindrom inflamator sistemic. Aceste simptome care variază cu tipul de cateter utilizat sunt: febră, urine tulburi, durere pelvină prezentă la un purtător de cateter urinar, alte algii, infecție cutanată localizată, hiperemie cutanată și jenă dureroasă în jurul punctului de inserție a cateterului.

Simptomatologia infecției asociate cateterismului urinar cuprinde, în detaliu:

1. Simptome renourinare:

– urine tulburi sau colorate anormal;

– hematurie;

– miros neplăcut și puternic al urinelor;

– necesitatea imperioasă de a urina și poliurie;

– senzații de presiune, durere sau spasm la nivelul lombelor sau în partea inferioară a abdomenului, polakidisurie;

– scurgeri de urină în jurul cateterului/incontinență urinară.

2. Simptome generale:

– frisoane, astenie neuromusculară;

– febră, lombalgii;

– alterare mentală sau sindrom confuzional, uneori singurele simptome apărute la vârstnici;

– vomismente.

Clinica pneumopatiilor asociate ventilației mecanice (PAVM)

PAVM este o pneumopatie produsă sub ventilația mecanică survenind fie invaziv – prin intermediul unui tub endotraheal sau printr-o traheotomie, fie noninvaziv, prin intermediul unei măști faciale sau prin alte procedee de asistare respiratorie, în primele 48 de ore ce precedă apariția infecției. Se consideră că PAVM este corelată cu intubația dacă survine în cele 48 de ore după începerea intubației sau în mai puțin de 48 de ore după extubare.

Diagnosticul de laborator al infecției asociate dispozitivelor medicale:

• ***Diagnosticul microbiologic al infecțiilor asociate cateterelor vasculare*** [14,15,16]

Diagnosticul microbiologic este indispensabil pentru a documenta implicarea unui cateter vascular în producerea infecției și pentru excluderea unui alt focar infecțios. Acest diagnostic este obligatoriu și pentru a evidenția colonizarea unor catetere vasculare centrale, oferind informații utile pentru elaborarea unor măsuri epidemiologice aplicabile în secțiile de reanimare

Condițiile de prelevare. Cunoașterea acestor condiții de către personalul de îngrijire care montează cateterul poate reduce mult riscul de contaminare și permite distincția dintre infecție, colonizarea sau contaminarea cateterului.

Pentru hemoculturile realizate prin puncție venoasă periferică, pentru evitarea contaminării prin flora cutanată, trebuie efectuate, înainte de puncționare, următoarele manevre: spălarea cu săpun, spălarea cu ser fiziologic steril, uscarea, aplicarea unui antiseptic de preferință alcoolic, cu respectarea unui timp suficient de contact cu antisepticul, dezinfecția dopului flaconului. Înainte de recoltarea pentru hemoculturi printr-un cateter vascular, dacă în acesta există un volum mort, până la realizarea primului racord este important să se facă o evacuare a respectivului volum pentru a nu-l introduce în conținutul cateterului. După prelevare, se recomandă spălarea camerelor cateterului implantabil prin injectarea a 10 ml de ser fiziologic.

Ablația pansamentului va fi urmată de o ștergere energică a locului de inserție a cateterului. Unele pansamente de cateter/patch-uri îmbibate cu clorhexidină și/sau cu ioni de argint pot modifica fiabilitatea rezultatelor și, de aceea, vor fi evitate.

Ablația cateterului trebuie făcută steril, iar extremitatea sa distală (totalitatea părții inserate – pentru cateterele scurte, sau 5 cm pentru cateterele lungi) va fi tăiată și trimisă laboratorului. Unele protocoale recomandă alte metode de ablație a cateterului: aplicarea înainte de ablație de alcool simplu sau de săpun aseptic, urmată de ștergere și uscare.

Nu se recomandă modificarea antibioterapiei urmate de pacient înainte de realizarea prelevărilor.

Diagnosticul microbiologic al infecțiilor asociate cateterului fixat in situ. În absența unui sindrom infecțios sever sau în absența unor semne locale evidente, aceste tehnici pot evita retragerea prematură sau nedorită a cateterului.

Hemoculturile perechi. Aceste metode diagnostice au un dublu scop: evidențierea unei bacteriemii prin puncție venoasă periferică și precizarea originii bacteriemiei printr-o hemocultură prelevată de la cateter. Prelevările perechi trebuie realizate simultan, în mai puțin de 10 minute.

Hemoculturile cantitative. Sunt performante pentru diagnostic, dar necesită o foarte bună organizare a locului de recoltare pentru a permite o însămânțare rapidă în tuburi speciale, de exemplu de tip Isolator®. Implicarea cateterului în producerea infecției se stabilește pe baza raportului cateter vascular/cateter periferic de la ≥3 la 7, după numărarea bacteriilor de specii comune din eșantioanele de sânge. Aceste hemoculturi explorează contaminarea intraluminală a cateterului: sensibilitatea (Ss): 0,87; specificitatea (Sp): 0,98; valoarea predictivă pozitivă (VPP): 0,95; valoarea predictivă negativă (VPN): 0,95.

Hemoculturile calitative cu diferențe de timp de pozitivitate. Această metodă presupune un sistem automat de detectare continuă, pentru a introduce același volum de sânge în fiecare flacon (periferie/cateter vascular) și inserare rapidă și simultană a flacoanelor în automat. Metoda are un punct dificil de realizat, ce constituie limita principală a acestei metode. Hemocultura prelevată de pe cateter trebuie să devină pozitivă cu cel mult 2 ore înainte de cea prelevată din periferie. Această metodă are o valoare predictivă modestă (Ss: 0,85; Sp: 0,81; VPP: 0,56; VPN: 0,96) pentru o prevalență de 0,2.

Prelevarea unui eșantion de la nivelul punctului de inserție a cateterului prin încărcarea unui tampon (ecuvionajul). O prelevare umedă cu un tampon, pe o suprafață de 2 cm^2, realizată în jurul sitului de inserție a cateterului se preconizează doar în caz de suspiciune de infecție în prezența unui exsudat. Nivelul de semnificație este de 15 UFC pentru aceeași specie microbiană. Această tehnică poate detecta numai colonizarea produsă pe cale extraluminală, deci este inutil de a fi folosită pentru cateterele de lungă durată. Valoarea predictivă negativă a acestei metode este bună și permite excluderea colonizării și/sau a infecției. În caz de rezultat pozitiv, devine necesară elucidarea diagnosticului prin alte elemente.

Tehnicile diagnostice folosite *după ablația cateterului,* calitative sau cantitative, sunt multiple și variază după țara unde sunt utilizate. Dintre acestea amintim:

- cultura semicantitativă Maki;
- metoda Brun-Buisson (sau cultura cantitativă Cléri simplificată);
- metoda Cléri.

Diagnosticul microbiologic al infecțiilor asociate protezelor vasculare (IPV). Este similar infecțiilor pe materiale străine și în raport cu gradul de aderență a biofilmului. În situația unei antibioterapii anterioare sau al unui inocul bacterian redus, apar multe rezultate fals negative. Dificultățile de interpretare a rezultatelor hemoculturilor sunt grevate de contaminări cu germeni din flora cutanată. O altă problemă este lipsa unor studii prospective credibile. Prelevările necesare pentru stabilirea unui diagnostic de IPV sunt hemoculturile efectuate preoperator, realizate din secreții purulente sau din fragmente de țesut periprotetic. Prelevările se pot face sub control radiologic și de la nivelul fistulei. Sonicarea crește frecvența de detectare a microorganismelor. Datele comunicate arată că prin cultura lichidului de sonicație sensibilitatea este de 54%, iar din cultura tisulară sensibilitatea este doar de 9%.

Un sumar al diagnosticului pentru confirmarea unei IPV poate arăta astfel:

– culturi din prelevatele intraoperatorii;
– semne clinice de infecție;
– semne biologice de infecție;
– alte semne radiologice de infecție: aer perigrefă sau colecții lichidiene ce persistă postoperator peste 8 săptămâni, cu sau fără producere de abcese.

Diagnosticul este completat prin examene adiționale: PCR, examen histopatologic, PET/CT-scan, cu urmărirea pacientului până la 3 luni după intervenție, fapt ce permite o ameliorare a diagnosticului de până la 94%.

Noile tehnologii. A devenit evident că tratarea prin sonicare a implanturilor, protezelor, cateterelor la pacienții suspectați de infectări ale respectivelor dispozitive a crescut rata detectării bacteriilor. În cazul examenelor microscopice și al culturilor negative provenite de la pacienții cu suspiciune clinică de biofilm infecțios, efectuarea PCR pentru detectarea bacteriilor sau fungilor a crescut rata de diagnostic etiologic. Alte tehnici, precum detectarea peptidelor acidului nucleic prin *fluorescență in situ,* au permis identificarea infecției produse prin biofilm în infecțiile din fibroza chistică sau inflamațiile cronice ale vezicii urinare. În cazul infecțiilor invazive micotice, *hibridizarea fluorescentă in situ* s-a dovedit un mijloc util de diagnostic.

Factori ce grevează interpretarea rezultatelor microbiologice. Comunicarea rezultatelor microbiologice trebuie făcută cu anumite rezerve privind: utilizarea unui cateter la un pacient expus la o antibioterapie cu 48 de ore înainte de ablație, utilizarea pentru dezinfecție cu 48 de ore înainte de ablație a unui antiseptic cutanat puternic sau deficiențe de prelevare (volume de sânge recoltat nonidentice, timpul între cele 2 prelevări >10 min etc.). [14,15]

• ***Diagnosticul microbiologic al infecțiilor asociate sondajului urinar (IASU)***

Cele mai frecvente microorganisme implicate în etiologia IASU sunt enterobacteriile provenite din tubul digestiv al pacientului, bacterii native sau modificate de antibioterapie, cu predominanța Escherichiei coli.

În secțiile de reanimare, după enterobacterii se izolează, în ordine descrescândă, Pseudomonas aeruginosa (16%), Candida (15%) și enterococii (12%).

IASU apărute după un sondaj de scurtă durată sunt, de obicei, monomicrobiene. În urma sondajelor urinare de lungă durată se constată o bacteriurie mare ($\geq 10^5$ UFC/ml), polimicrobiană (2-5 specii), într-o proporție de 80%.

Factori de risc ai infecțiilor asociate sondajului urinar. Majoritatea studiilor actuale asupra IASU sunt focusate asupra bacteriuriei asociate cateterismului vezicoureteral. [Tabelul II]

TABELUL II Factori modificabili și nemodificabili favorizanți apariției bacteriuriei

Factori modificabili		**Factori nemodificabili**	
FACTORI	**RR**	**FACTORI**	**RR**
Durata sondajului	5,1-6,8	Sex feminin	
Montarea sondei în afara blocului operator	2,0-5,3	Alte situri infecțioase	2,3-2,4
Spitalizare într-un serviciu de urologie sau ortopedie	2,0-4,0	Denutriție	2,4
Colector deasupra nivelului vezicii urinare	1,9	Diabet zaharat	2,2-2,3
Sondaj unic pentru măsurarea diurezei	2,0	Insuficiență renală	2,1-2,6
Desprinderea sacului de colectare de sondă	1,2-3,0	Stent ureteral	2,5
Administrarea de antibiotic în momentul recoltării	0,1-0,4	Patologie urologică: retenție urinară, litiază, incontinență	
Necunoașterea unor măsuri de asepsie asociate actului recoltării		Bacteriurie asimptomatică în momentul gestului invaziv	
		Vârstă >50 de ani Vezică neurologică	

RR – riscul relativ. Reprodus după: Cober E., Schuman E.K., Chenoweth C.E., Urinary tract infections. In Lautenbach E., Woeltje K.F., Malani P.N. (eds.), Practical Healthcare Epidemiology, 3rd ed. University of Chicago Press, Chicago, 2010, p. 156-64; Maki D.G., Tambyah P.A., Engineering out the risk for infection with urinary catheters. Emerg Infect Dis 2001;7(2):342-47.

Această bacteriurie este precursorul unei infecții urinare simptomatice pentru cca 10% din pacienții sondați, realizată, probabil, prin decompresiunea drenajului permanent obținut prin sondaj. Unii din acești factori de risc pot fi evitați prin strategii de prevenție. Prin folosirea actuală a sistemelor închise de cateterizare, apariția unei bacteriurii asimptoma-

tice sau nonasimptomatice se produce de obicei după 3 zile de drenaj vezical deschis.

• ***Diagnosticul microbiologic al pneumopatiilor asociate ventilației mecanice (PAVM)*** [1,2,3,4,5]

Suspiciunea de PAVM se bazează pe argumente clinice și radiologice nonspecifice: febră, hiperleucocitoză, secreții purulente, depistarea radiologică a unui infiltrat pulmonar.

În strategia diagnostică a PAVM se pot folosi diferite protocoale de consens, variabile de la o țară la alta, utilizând diverse scoruri de suspiciune clinico-microbiologică.

În tabelul III sunt prezentate criteriile de diagnostic clinic.

TABELUL III Criterii de diagnostic clinic al pneumopatiilor asociate ventilației mecanice (PAVM)

Semne radiologice	2 sau mai multe imagini radiologice evocatoare pentru o pneumopatie În absența unei afecțiuni pulmonare subiacente, este suficientă o singură radiografie sau un singur examen RMN
Cel puțin unul din semnele următoare	Febră >38°, fără o altă cauză Leucopenie <4 000/mm^3 sau Hiperleucocitoză >12 000/mm^3
Cel puțin unul din simptomele menționate	Secreții purulente sau modificări caracteristice ale acestora (culoare, miros, cantitate, consistență) Tuse, dispnee sau tahicardie Modificări ale gazelor sanguine (desaturare) sau nevoie acută de oxigen, sub asistarea mecanică

În practica diagnosticului PAVM se pot întâlni diverse situații privind investigațiile de laborator, ce pot fi sumarizate în trei categorii. [Tabelul IV]

TABELUL IV Criterii diagnostice ale PAVM prin metodele de laborator

Prima situație	A 2-a situație	A 3-a situație
Diagnostic bacteriologic prin lavaj bronhoalveolar (LBA) cu determinarea unui UFC >10 UFC/ml sau ≥2% celule obținute prin LBA ce prezintă incluziuni bacteriene Gram la examenul direct sau prin brosaj de tip Wimberley, cu un nivel >10^3 UFC/ml sau prin prelevat distal protejat (PDP) cu un nivel de >10^3 UFC/ml	Diagnostic bacteriologic efectuat prin aspirație endotraheală la pacientul intubat, cu numărarea de microorganisme prin: bacteriologie cantitativă și determinarea unei concentrații >10^6 UFC/ml Datele vor fi validate în absența unei antibioterapii anterioare	Hemoculturi pozitive în absența unei alte surse infecțioase Culturi pozitive din lichidul pleural Abces pleural sau pulmonar asociat unor culturi pozitive Examen histologic al fragmentelor de plămân, evocatoare pentru o pneumonie Metode microbiologice moderne de diagnostic: determinarea antigenemiei, a antigenuriei etc. prin metode serologice sau de biologie moleculară (ELISA, RIA, PCR), validate prin studiul probelor prelevate

Recomandările actuale stipulează, dacă este posibil, *confirmarea diagnostică bacteriologică* a unei PAVM.

Condițiile optime de prelevare. Prelevările trebuie protejate de contaminarea cu saliva, care conține floră orofaringiană comensală. Pentru evitarea acestui impediment au fost concepute dispozitive sigure, de tipul cateterelor duble sau al periilor Wimberley, obturate printr-un dop de polietilenglicol resorbabil, dispozitive care permit prelevări distale protejate, pentru care riscul de contaminare reziduală a prelevatelor s-a redus până la 10%. Există două strategii de aplicare sub control fibroscopic, dar greu suportate de pacienți și cu costuri asociate mai mari. Prelevările se fac înainte de administrarea antibioterapiei, iar probele trebuie trimise la laborator în maximum 2 ore.

Prevenția pneumopatiilor asociate ventilației mecanice. Eforturile de prevenire a PAVM vizează transmiterea încrucișată a microorganismelor, permițând utilizarea unei antibioterapii raționale. Aceste eforturi sunt axate pe trei direcții majore:

– limitarea expunerii la risc, recomandând ventilația noninvazivă prin reducerea duratei acesteia, conform protocoalelor internaționale de sevraj;

– limitarea colonizării bacteriene a căilor aeriene superioare și digestive, preferându-se intubația orotraheală, realizându-se efectuarea regulată a antisepsiei orofaringiene, asigurându-se profilaxia antiulceroasă pacienților cu risc înalt de ulcer de stres;

– prevenirea inhalării prin așezarea pacientului în poziție semișezând, la 30°, și verificând repetat presiunea din balonașul sondei endotraheale cu aspirarea secrețiilor subglotice.

Tratament:

Tratamentul biofilmului bacterian. Un biofilm este dificil de tratat numai cu antibiotice. În general, sunt două strategii determinate de prezența sau absența unui corp străin. Dacă nu există un corp străin, randamentul cu doze mari de antibiotice și de lungă durată poate elimina, uneori, infecția. Dacă este implicat un corp străin, acesta trebuie înlăturat pentru a obține vindecarea.

Experimentele efectuate in vitro și in vivo demonstrează că CMI (concentrația minimă inhibitorie) și CMB (concentrația minimă bactericidă) pentru celulele bacteriene dintr-un biofilm sunt mult mai mari (de 10-1 000 de ori) decât pentru celulele bacteriene planctonice. De aceea, efectul real al antibioticului (CMB) pentru eradicarea in vivo a microbilor dintr-un biofilm este imposibilă numai prin administrarea convențională de antibiotice, datorită toxicității și a efectelor secundare ale antibioticelor, dar și datorită limitării funcțiilor hepatice și renale. Din acest motiv, s-au căutat noi metode pentru distrugerea biofilmelor bacteriene. Dintre acestea vom trece în revistă doar pe cele mai importante.

Curentul electric și ultrasunetele au fost folosite în asociere cu antibioticele pentru a distruge biofilmele și pentru tratarea infecției.

Efectul bioelectric se referă la potențarea activității antibacteriene folosind caracteristicile curentului electric. Această tehnologie produce: distrugerea matricei biofilmului, permeabilizarea membranei microbiene, cu potențarea electroforetică a efectelor antibioticelor, generare de oxigen – ca efect al electrolizei, și generare de oxidanți puternici. Au fost experimentate, in vitro, diferite modele utilizând biofilme învelite în politetrafluoroetilen, care au fost expuse unui aflux continuu de medii de cultură pentru bacterii, incluzând sau nu agenți antimicrobieni, medii supuse/sau nu la curent electric. S-a observat un efect benefic semnificativ atunci când au fost folosite biofilme conținând vancomicină contra stafilococilor aurii meticilino-rezistenți sau când s-a folosit daptomicină sau eritromicină contra biofilmelor ce conțineau Staphylococcus epidermidis. Efectul bioelectric nu a fost generalizat și asupra altor agenți antimicrobieni. Alte experimente efectuate in vitro sau pe modele de șoareci cărora li s-au implantat corpi străini ce au produs osteomielită au confirmat un efect electric bactericid.

Ca definiție, *sonicarea* este expunerea la ultrasunete de înaltă frecvență a bacteriei, expunere care produce distrugerea acesteia. În cazul infecțiilor de cateter *efectul bioacustic/sonicarea* se referă la un efect sinergic al ultrasunetelor asociat agenților antimicrobieni, care produce distrugerea biofilmelor bacteriene. De exemplu, aplicarea simultană a ultrasunetelor și a gentamicinei pe un substrat de polietilen reduce viabilitatea biofilmelor conținând Pseudomonas aeruginosa. Sonicarea cu frecvențe joase este mai eficientă decât cea de înaltă frecvență pentru reducerea viabilității bacteriilor dintr-un biofilm.

Au fost propuse mai multe mecanisme pentru explicarea efectelor sonicării. Sonicarea crește transportul gentamicinei prin structura peretelui biofilmului care, în mod normal, blochează sau încetinește transportul antimicrobian. Ultrasunetele de joasă frecvență cresc permeabilitatea membranei externe a P. aeruginosa, iar ultrasunetele de frecvență înaltă rup în mod mecanic biofilmele de E. coli.

Ultrasunetele au fost testate clinic în combinație cu cimenturi osoase impregnate cu substanțe antimicrobiene. E. coli, P. aeruginosa, S. aureus și stafilococii coagulazo-negativi au fost testați in vitro la acțiunea unor cimenturi speciale încărcate cu gentamicină sau combinații de gentamicină + clindamicină. Aplicarea unor pulsații de ultrasunete, în combinație cu antibioticul eliberat din miezul de ciment, a produs o reducere atât a bacteriilor planctonice, cât și a viabilității biofilmului bacterian, viabilitate comparată cu ceea ce s-a întâmplat prin eliberarea antibioticelor fără aplicarea ultrasunetelor. Rezultate benefice similare s-au obținut folosind discuri încărcate cu gentamicină la animale prezentând biofilme conținând

E. coli, supuse la bombardamente cu ultrasunete aplicate după 24-72 de ore. Aceste studii trebuie confirmate și în clinica umană.

Eliminarea corpilor străini și a abceselor. Experimental s-a demonstrat că inoculele bacteriene de mari dimensiuni (colonii bacteriene de 10^8 CFU/ml) de S. aureus izolat din țesuturile moi nu creează un abces în absența unui corp străin (cateter sau alte dispozitive), în timp ce o densitate microbiană de 10^2 CFU/ml de S. aureus este suficientă pentru inducerea unei infecții de corp străin în 95% din cazuri, în pofida unui aflux important de leucocite polimorfonucleare. Prezența corpului străin reduce semnificativ fagocitoza și efectul bactericid intracelular al leucocitelor polimorfonucleare. Prezența materialului străin reprezintă o ideală suprafață de atașare pentru bacterii, însoțită de posibilitatea unei infecții prin biofilm. Datorită caracterului intrinsec al biofilmului care produce rezistență la antibioterapie, este extrem de greu ca acesta să se elimine prin tratamentul antibiotic convențional. De aceea, extragerea și înlăturarea biofilmului poate eradica infecția. Se recomandă imperios eliminarea dispozitivelor implantate pacientului sau înlocuirea dispozitivelor infectate cu altele noi. În cazul în care nu este posibilă înlocuirea dispozitivului, trebuie continuat cu o altă antibioterapie supresivă pentru prevenirea creșterii biofilmului existent. Din experiența noastră, acest fapt are mai mult o importanță teoretică.

Schimbarea unui cateter venos central (CVC) infectat sau cateterului de dializă. Când o bacterie formează un biofilm pe un CVC sau pe un cateter de dializă, se produc bacteriemii intermitente, a căror identificare etiologică este imperios necesară. În general, rata pozitivării hemoculturilor din sângele cateterului infectat din venele centrale este de obicei mai mare decât în cazul cateterizării venelor periferice. Pentru a elimina biofilmele infectate și bacteriile din sângele circulant, schimbarea acestora este crucială și trebuie urmată cât mai repede de un tratament antibiotic intravenos, condus după efectuarea rapidă a antibiogramei. În cazul în care schimbarea cateterului nu poate fi temporar posibilă, antibioticul sau alte terapii pot minimaliza eliberarea de bacterii planctonice din biofilmul cateterului prin instilarea unor concentrații mari de antibiotic, însoțită sau nu de un anticoagulant sau de etanol 70% în lumenul CVC-lui.

Schimbarea cateterului urinar (CU). Infecțiile de tract urinar (IUC) asociate cateterului urinar sunt cele mai frecvente infecții nozocomiale ce se asociază cu formare de biofilm în interiorul CU. Împreună cu infecțiile intermitente de tract urinar care se produc de obicei cu patogeni identici, infecțiile de cateter urinar pot induce un *urosepsis*. Schimbarea cateterului infectat se face mai ușor decât în cazul cateterelor intravasculare. Totuși, timpul necesar pentru schimbarea CU este important. Se recomandă schimbarea unui CU după 48 h de la instalarea unui tratament adecvat,

chiar temporar eficient, pentru a minimaliza concentrația bacteriană din vezică și tractul urinar, deoarece bacteriile colonizează extrem de rapid, formând biofilme, orice dispozitiv de asistare urinară.

Schimbarea protezelor infectate. În cazul protezelor infectate, schimbarea acestora este adesea unica soluție, biofilmul format în aceste cazuri fiind de rău prognostic. Schimbarea protezei infectate se face doar sub protecție masivă de antibiotice.

Pacienții cu endocardite grefate pe valve sau stimulatoare cardiace prezintă un risc de sepsis intermitent, de insuficiență cardiacă sau de embolie septică. De aceea, schimbarea protezelor valvulare infectate se face sub antibioterapie agresivă. În cazul biofilmelor produse pe stenturi biliare, pe tuburile endotraheale, pe proteze osoase sau în cazul infecțiilor de tract biliar sau urinar grefate pe o litiază se aplică, de asemenea, un tratament antibiotic asociat.

Evacuarea abceselor. Abcesele nu sunt biofilme, dar prezintă unele caracteristici comune cu biofilmele, pentru că există aceeași dificultate de penetrare a antibioticelor în focar. Ca urmare, abcesele trebuie evacuate.

Experimental s-a dovedit că biofilmele „tinere" sunt mai ușor de eliminat decât cele mature. De aceea, se recomandă o terapie antibiotică precoce și agresivă. Pentru a realiza acest deziderat trebuie luați în calcul mai mulți factori:

Selectarea antibioticelor. Se vor folosi antibiotice la care microorganismele sunt sensibile conform antibiogramei dar care au și o bună penetrabilitate în biofilm. În general, macrolidele, lincosamidele, tetraciclinele injectabile, rifamicinele, chinolonele, acidul fusidic, nitroimidazolii, sulfonamidele și oxazolidinele au o penetrație celulară și tisulară mai bună decât betalactaminele (peniciline, cefalosporine și carbapeneme), decât aminoglicozidele, glicopeptidele sau polimixina.

Infecțiile conduc la inflamație. Inflamația accelerează metabolismul și are loc un important consum de oxigen, local și sistemic. În urma hipoxiei locale tisulare, glicoliza se va accelera, ducând la apariția acidozei, care scade pH-ul local. Scăderea pH-ului la valoarea de 5,2 reduce eficacitatea β-lactaminelor, dar crește potența rifamicinelor. Ca urmare, când se prescriu după antibiogramă aceste antibiotice, trebuie făcută concomitent și corecția acido-bazică – factor important pentru tratarea biofilmului infecțios.

Administrarea antibioticelor. Pentru tratarea infecțiilor de biofilm, se recomandă o combinație de antibiotice. Datorită toleranței la antibiotice și a rezistenței caracterizate de CMI și CMB mari ale bacteriilor din biofilm, trebuie administrate doze mari de antibiotice, sub controlul atent al funcțiilor hepatice și renale. Importante sunt și durata terapiei antibiotice și determinarea sanguină a concentrațiilor eficace de antibiotic. Pentru a confirma o infecție legată de implantul unui dispozitiv medical, microorganismele izolate din diverse culturi (sânge provenit dintr-un

cateter venos, dintr-o venă periferică, dintr-un cateter și, dacă este posibil, din situl cutanat de inserție a dispozitivului), trebuie să fie aceleași. Multe dintre aceste infecții trebuie tratate timp de 7-14 zile, în raport de microorganismul izolat. În unele cazuri, dispozitivul infectat trebuie schimbat, iar infecția tratată cu antibiotice administrate parenteral cel puțin 4 săptămâni.

Farmacocinetica (PK) și farmacodinamia (PD) antibioticelor din infecțiile biofilmului. [8]. Bacteriile dezvoltate într-un biofilm pot fi de 10-1 000 de ori mai rezistente sau tolerante față de antibiotice, în comparație cu cele planctonice. Pentru a prevedea efectul unui tratament antibiotic și pentru a obține un efect bactericid maxim, cunoașterea PK și PD a antibioticelor folosite este deosebit de importantă. Unele studii au evidențiat că există diferențe între profilele bacteriilor planctonice și ale bacteriilor din biofilme privind PK și PD, care trebuie cunoscute atunci când tratăm biofilmele infectate.

Aplicarea testelor de susceptibilitate la antibiotice, bazate pe determinarea acestor doi parametri și a CMI, este benefică pentru succesul terapiei. Într-un studiu internațional asupra PK/PD, colistina a demonstrat un efect bactericid dependent de concentrație, iar imipenemul a demonstrat un efect bactericid dependent de timp asupra biofilmului bacterian.

Nu există un regim terapeutic standard valabil pentru toate variantele de infecții asociate diverselor dispozitive medicale. De aceea, terapia acestor tipuri de infecții poate fi formulată mai corect în raport de germenul izolat.

– *Infecțiile cu stafilococi coagulazo-negativi (SCN).* Durata optimă a terapiei infecțiilor asociate dispozitivelor medicale (IADM) nu este bine definită. Ghidurile elaborate de Societatea Americană de Boli infecțioase recomandă scoaterea cateterului venos central și tratament antibiotic timp de 5-7 zile, conform antibiogramei. Dacă dispozitivul nu este eliminat, tratamentul trebuie menținut 10-14 zile. Deoarece multe din infecțiile nozocomiale sunt rezistente la peniciline, se recomandă opțiunea pentru glicopeptide. Dalbavancina, un glicopeptid relativ nou, cu eficacitate prelungită până la o săptămână, a fost superioară vancomicinei în terapiile efectuate la adulții tineri cu diagnostic de IADM produs de SCN sau de stafilococi MRSA. Actualmente se administrează cu succes linezolidul și daptomicina. În unele terapii, denumite „empirice", s-au raportat succese în succesiunea: piperacilină-tazobactam-vancomicină, mai ales în terapia infecțiilor pe proteze vasculare.

– *Infecțiile cu Staphylococcus aureus (SA).* IADM asociate cu SA prezintă rate mari de infecții profunde, de exemplu: osteomielite, flebite septice, endocardite. Eșecul ablației cateterului se asociază cu o bacteriemie persistentă, recăderi și mortalitate crescută. În cazul izolării unui SA meticilino-sensibil, nafcilina sau cefalosporinele de I sau a II-a generație

sunt de primointenție. Vancomicina, linezolidul, daptomicina, dalbavancina sunt opțiuni pentru MRSA. De obicei, o terapie i.v. cu durata de 10-14 zile este suficientă dacă dispozitivul este înlocuit sau dacă nu există infecții ale țesuturilor profunde. Dacă febra sau bacteriemia persistă mai mult de 72 de ore după ablația cateterului, trebuie efectuată o ecografie transesofagiană pentru a elimina o endocardită, iar terapia antibiotică intravenoasă trebuie prelungită pentru cel puțin 4 săptămâni.

– *Infecțiile cu bacili Gram pozitivi (BGP).* Vancomicina rămâne antibioticul de elecție în IADM produse de BGP de tipul Corynebacterium species. În acest tip de infecții cateterul trebuie înlăturat.

– *Infecțiile cu bacili Gram negativi (BGN).* Bacilii Gram negativi produc rareori IADM. Totuși, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter spp., Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter spp., Stenotrophomonas maltophilia au fost raportate în IADM. În aceste cazuri cateterul va fi înlăturat, iar terapia antibiotică se va face după antibiogramă, timp de 10-14 zile.

– *Infecțiile cu mycobacterii.* Se recomandă evacuarea cateterului de lungă durată și o antibioterapie țintită, deși se produc adesea complicații severe.

– *Infecțiile cu Candida.* Ghidurile IDSA (Infectious Diseases Society of America) recomandă, pentru cazurile necomplicate, scoaterea cateterului și tratament de încă 14 zile, după ultima cultură pozitivă. Endoftalmitele ce apar în 15% din cazurile netratate vor urma terapia specifică timp de 6 săptămâni. Fluconazolul și caspofungina sunt aproape echivalente ca efect cu amfotericina B și sunt recomandate în cazurile documentate de candidemie indusă prin cateter. Ratele intraspitalicești de infecții cu Candida glabrata și Candida krusei sunt mari, iar în aceste cazuri cea mai bună alternativă la caspofungină este amfotericina B. [Tabelul V, Tabelul VI]

TABELUL V Managementul infecțiilor de cateter

Microorganism	Durata terapiei	Ablația cateterului
Stafilococi coagulazo-negativi		
CVC evacuat	5-7 zile	Da
CVC menținut	10-14 zile	
Staphyloccocus aureus		Da
Necomplicat	10-14 zile	Da
Complicat	4 săptămâni	
Bacili Gram pozitivi	7 zile	Da
Bacili Gram negativi	10-14 zile	Da
Candida spp.		
Necomplicată	14 zile	Da
Complicată	6 săptămâni	
Mycobacterium	14 zile	Da

CVC – cateter venos central. Reprodus după: Ghannam D., Raad I., Clinical Infectious Diseases. Cambridge University Press, 2008, p. 755-759.

TABELUL VI Tratamentul empiric al infecțiilor pe grefă vasculară (Revest, et al. JAAC 2015)

Situații clinice	AB de primă linie	AB de a II-a linie/alergie la peniciline
Fără sepsis, fără semne de gravitate **Fără colonizare sau antecedente de infecții cu bacili multirezistenți, ESBL**	piperacilină/tazobactam + vancomicină sau daptomicină ± gentamicină (3 zile)	cefepim + midazolam + vancomicină/daptomicină ± gentamicină
Cu sepsis	imipenem, meropenem, doripenem + vancomicină/daptomicină ± gentamicină	cefepim + midazolam + vancomicină/daptomicină ± gentamicină

AB – antibiotice. ESBL – betalactamaze cu spectru extins.

Perspective privind controlul infecțiilor prin biofilm. Microbii sunt capabili să sesizeze schimbările mediului în care trăiesc și să-și modifice procesele fiziologice pentru a supraviețui. S-a demonstrat că mecanismele bacteriene de quorum sensing (QS) sunt cele mai importante pentru reglarea multiplicării bacteriilor și fungilor.

Quorum sensing (QS) [10,11] este un sistem format din stimuli și răspunsuri corelate cu o anume densitate a populației bacteriene. Multe specii bacteriene folosesc un QS pentru a-și coordona exprimarea unor gene în raport cu *densitatea acestora* într-o anumită populație bacteriană locală. Încercările terapeutice actuale țintesc tocmai aceste mecanisme de reglare a multiplicării bacteriene, de exemplu semnalizarea nucleotidică, în care nucleotidele bacteriene sunt considerate ca un mesager secund, ce include diguanozin monofosfatul ciclic (c-di-GMP), diadenozin monofosfatul ciclic (c-di-AMP), guanozin monofosfatul ciclic (cGMP), adenozin monofosfatul ciclic (cAMP) și guanozin tetrafosfatul (ppGpp).

Semnalizarea nucleotidică controlează mai multe procese-cheie pentru realizarea adaptării bacteriilor din biofilm implicate în patogenitatea acestora prin mecanisme de QS. Dintre nucleotidele menționate mai sus, c-di-GMP a atras atenția cercetătorilor, fiind direct implicat în formarea biofilmului bacteriilor Gram negative și, ca urmare, a devenit țința cercetărilor pentru producerea unor medicamente anti-biofilm. Amiloidele bacteriene au început să fie identificate în structura bacteriilor și fungilor, multe specii bacteriene folosind materialul amiloid pentru a se lega una de alta și pentru a adera la suprafețele unor gazde, de exemplu a cateterelor, formând biofilme. Distrugerea structurilor amiloide a devenit un nou obiectiv terapeutic pentru controlul multiplicării bacteriilor din biofilme.

Inhibitorii de QS și peptidele anti-QS. În urmă cu 10 ani s-a demonstrat că *furanonele sintetice* (lactonele nesaturate 5H-furan-2-one) sunt

active pe mecanismele QS, atenuând virulența infecțiilor pulmonare cu P. aeruginosa in vivo. Analiza recentă a unor molecule sintetice a identificat inhibarea, prin acestea, a doi receptori ai P. aeruginosa, numiți *LSR* și *RhlR*. Cel mai activ compus inhibitor este metabromo-tiolactona, care inhibă producerea unui factor bacterian virulent, numit piocianină, blocând formarea biofilmului. Celulele epiteliale pulmonare umane sunt protejate de efectul distructiv al P. aeruginosa prin tratament cu metabromo-tiolactonă. În acest caz, elementul țintă pentru acțiunea metabromotiolactonei a fost RhlR. În studii efectuate pe cobai s-a confirmat un nou inhibitor al QS, numele său de cod fiind *yd 47*. Acest produs a avut efect inhibitor asupra formării de biofilm din otitele urechii medii produse de stafilococi în urma implantului cohlear. Combinația dintre inhibitorul FS3 și daptomicină a fost investigată experimental, pentru prevenția biofilmului indus de protezele vasculare de către stafilococi. În acest experiment, valorile CMI și ale CMB pentru daptomicină au fost joase sub terapia combinată FS3 + daptomicină, care a avut un efect sinergic în comparație cu terapia cu un singur antibiotic. *Peptidul inhibitor ARN III* suprimă sistemul TRAP/agr al stafilococului și reduce, in vivo, formarea de biofilm. Toate aceste date arată cât de important este QS în infecția cu biofilme a organismului-gazdă. Terapia cu peptidul inhibitor ARN III s-a dovedit a preveni eficace infecțiile cu stafilococ auriu meticilino-rezistent consecutive unor implanturi, sugerând că peptidul inhibitor ARN III este un puternic factor anti-QS sau anti-biofilm. S-a demonstrat foarte recent că peptidele anti-QS și analogii lor blochează formarea de biofilme în cavitatea bucală. În mod similar, o moleculă-killing numită KBI-3221, izolată din tulpini de stafilococi, reduce formarea de biofilme. Atenuarea QS bacteriene prin utilizarea furanonelor, a ginsengului, a usturoiului și a azitromicinei stimulează puternic clearance-ul imun și efectele antibioticelor in vitro sau pe modele animale, cărora li s-au produs experimental pneumonii asociate cu biofilme de P. aeruginosa. c-di-GMP, unul din cei mai importanți mesageri bacterieni implicați în multe mecanisme de formare a biofilmelor, care poate atenua virulența unor infecții bacteriene, împiedicând formarea și dispersia biofilmelor, este deja folosit experimental în clinică. Nu vom epuiza aici lunga listă de molecule experimentale inhibitorii ale formării de biofilme. Unele din aceste molecule vor fi folosite eficient în viitorul apropiat.

Terapia cu bacteriofagi. Studii experimentale și clinice au demonstrat efectul benefic al bacteriofagilor asupra blocării formării de biofilme bacteriene din implanturi sau din catetere infectate. Bacteriofagii sunt capabili să infecteze și să distrugă atât bacteriile rezistente, cât și pe cele sensibile la antibiotice.

Alte încercări de blocare a formării de biofilme infectate. Concentrațiile reduse de *lactoferină*, un component al imunității naturale, blo-

cheză dezvoltarea biofilmelor de P. aeruginosa prin accentuarea eliminării bacteriilor din biofilm. Esp – o serin protează secretată de Staphylococcus epidermidis, inhibă formarea de biofilme cu Staphylococcus aureus și distruge, in vitro, biofilmele preformate de S. aureus, precum și colonizarea intranazală, in vivo, cu S. aureus.

S-a demonstrat că ultrasunetele potențează acțiunea vancomicinei contra biofilmelor cu Staphylococcus epidermidis RP62A. În cazul biofilmelor tratate cu vancomicină + ultrasunete se reduce semnificativ densitatea biofilmelor și a tulpinilor viabile de S. epidermidis.

În concluzie, combinația dintre terapiile alternative poate potența terapia antibiotică îndreptată contra infecțiilor bacteriene prin formare de biofilme.

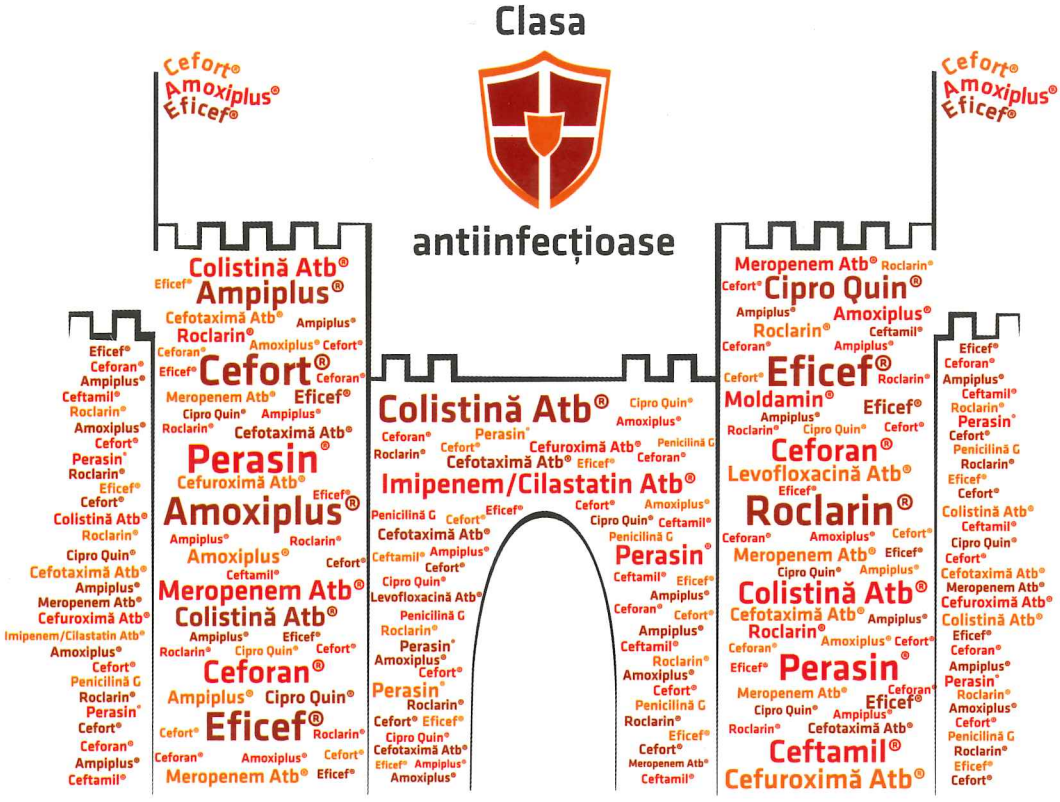
BIBLIOGRAFIE

1. von Eiff C., Jansen B., Kohnen W., Becker K., Infections Associated with Medical Devices, Pathogenesis, Management and Prophylaxis. Drugs 2005;65(2):179-214.
2. Mermel L.A., Prevention of intravascular catheter-related infections. Ann Intern Med 2000 Mar 7;132 (5):391-402.
3. Fatkenheuer G., Cornely O., Seifert H., Clinical management of infections in patients with malignancies. Medicine (Baltimore).
4. Albert J. Elaine-Marie, Jeffries H.E., Infection Associated with Medical Devices. Drugs 2005 Feb;65:2,179-214.
5. Mohankandhasamy R., Jintae L., Recent Nanotechnology Approaches for Prevention and Treatment of Biofilm-Associated Infections on Medical Device. BioMed Res Int 2016(46,articles):1-17.
6. Ghannan D., Raad I., Intravascular catheter-related infection. In Schlossberg D. (ed.), Clinical Infectious Diseases, Cambridge University Press, 2008, p. 755-759.
7. Espinasse Florence, Pageb B., Cottard-Boullea Brigitte, Risques infectieux associés aux dispositifs médicaux invasifs. Rev Francoph Lab 2010 Nov.
8. Trautner W. Barbara, Darouiche R.O., Biofilm formation in intravascular, urinary, catheters. Arch Intern Med 2004;164(8):842-850.
9. Vergidis P., Patel R., Novel approaches to the diagnosis, prevention, and treatment of medical device-associated infections. Infect Dis Clin North Am 2012 Mar;26(1):173-86.
10. Negruțiu L., Quorum sensing sau taifasul bacteriilor. Conferința Națională Târgu-Mureș, 14-16 Apr 2016.
11. Costerton J.W., Montanaro L., Arciola C.R., Biofilm in implant infections: its production and regulation. Int J Artif Organs 2005 Nov;28(11):1062-8.
12. Raad I.I., et al, Catheter-related vancomycin-resistant Enterococcus faecium bacteremia: clinical and molecular epidemiology. Infect Control Hosp Epidemiol 2005 Jul;26(7):658-61.
13. Edmiston C.E., Bacterial adherence to surgical sutures: can antibacterial-coated sutures reduce the risk of microbial contamination? J Am Coll Surg 2006 Oct;203(4):481-9. Epub 2006 Aug 22.
14. Trautner B.W., Darouiche R.O., Catheter associated infections: pathogenesis affects prevention. Arch Intern Med 2004 Apr 26;164(8):842-50.
15. O'Grady N.P., et al, Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Infect Control Hosp Epidemiol 2002 Dec;23(12):759-69.
16. Trautner B.W., Hull R.A., Darouiche R.O., Prevention of catheter-associated urinary tract infection. Curr Opin Infect Dis 2005 Feb;18(1):37-41.
17. McGeer A., Campbell B., Emori T.G., et al, Definitions of infection for surveillance in long-term care facilities. Am J Infect Control 1991;19(1),1-7.

18. Nicolle L.E., Preventing infections in non-hospital settings: long-term care. Emerg Infect Dis 2001;7(2),205-207.
19. Nicolle L.E., Strausbaugh L.J., Garibaldi R.A., Infections and antibiotic resistance in nursing homes. Clin Microbiol Rev 1996;9(1),1-17.
20. Crnich C.J., Drinka P., Medical device-associated infections in the long-term care setting. Infect Dis Clin North Am 2012 Mar;26(1),143-164. doi: 10.1016/j.idc.2011.09.007.
21. Raad I., Reitzel R., Jiang Y., Chemaly R.F., Dvorak T., Hachem R., Anti-adherence activity and antimicrobial durability of anti-infective-coated catheters against multidrug-resistant bacteria. J Antimicrob Chemother 2008;62(4),746-750.
22. Jamal M.A., Rosenblatt J.S., Hachem R.Y., et al, Prevention of Gram-negative bacterial biofilm on minocycline/rifampin impregnated catheters sequentially coated with chlorhexidine. Antimicrob Agents Chemother 2013;58(2),1179-1182.
23. Donlan R.M., Biofilms on central venous catheters: is eradication possible? Curr Top Microbiol Immunol 2008;322,133-161.
24. Warren D.K, Zack J.E., Mayfield J.L., et al, The effect of an education program on the incidence of central venous catheter-associated bloodstream infection in a medical ICU. Chest 2004;126(5),1612-1618.
25. Warren D.K., Cosgrove S.E., Diekema D.J., et al, A multicenter intervention to prevent catheter-associated bloodstream infections. Infect Control Hosp Epidemiol 2006;27(7),662-669.
26. Coopersmith C.M., Rebmann T.L., Zack J.E., et al, Effect of an education program on decreasing catheter-related bloodstream infections in the surgical intensive care unit. Crit Care Med 2002;30(1),59-64.
27. Higuera F., Rosenthal V.D., Duarte P., Ruiz J., Franco G., Safdar N., The effect of process control on the incidence of central venous catheter-associated bloodstream infections and mortality in intensive care units in Mexico. Crit Care Med 2005;33(9),2022-2027.
28. Fridkin S.K., Pear S.M., Williamson T.H., Galgiani J.N., Jarvis W.R., The role of understaffing in central venous catheter-associated bloodstream infections. Infect Control Hosp Epdemiol 1996;17(3),150-158.
29. Krein S.L., Kowalski C.P., Harrod M., Forman J., Saint S., Barriers to reducing urinary catheter use: a qualitative assessment of a statewide initiative. JAMA Intern Med 2013;173(10),881-886.
30. Vigorito M.C., McNicoll L., Adams L., Sexton B., Improving safety culture results in Rhode Island ICUs: lessons learned from the development of action-oriented plans. Jt Comm J Qual Patient Saf 2011;37(11),509-514.
31. Swanson J.W., Tidwell C.A., Improving the culture of patient safety through the Magnet® journey. Online J Issues Nurs 2011;16(3),1.
32. Pronovost P.J., Bo-Linn G.W., Preventing patient harms through systems of care. JAMA 2012;308(8),769-770.
33. O'Grady N.P., Alexander M., Burns L.A., et al, Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Clin Infect Dis 2011May;52(9),e162-193.
34. CDC, Central line-associated bloodstream infection (CLABSI) event. Device-Associated Module, 2014. www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/4psc_clabscurrent.pdf.
35. CDC, CDC/NHSN surveillance definitions for specific types of infections. Surveillance Defininitions, 2014. http:///17pscnosinfdef_current.pdf.
36. Maki D.G., Ringer M., Risk factors for infusion-related phlebitis with small peripheral venous catheters. A randomized controlled trial. Ann Intern Med 1991;114(10),845-854.
37. Pronovost P., Needham D., Berenholtz S., et al, An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. N Engl J Med 2006;355(26),2725-2732.
38. Merrer J., De Jonghe B., Golliot F., et al, Complications of femoral and subclavian venous catheterization in critically ill patients: a randomized controlled trial. JAMA 2001;286(6),700-707.
39. Trottier S.J., Veremakis C., O'Brien J., Auer A.I., Femoral deep vein thrombosis associated with central venous catheterization: results from a prospective, randomized trial. Crit Care Med 1995;23(1),52-59.
40. Schillinger F., Schillinger D., Montagnac R., Milcent T., Post catheterisation vein stenosis in haemodialysis: comparative angiographic study of 50 subclavian and 50 internal jugular accesses. Nephrol Dial Transplant 1991;6(10),722-724.
41. National Kidney Foundation, III NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Vascular Access: update 2000. Am J Kidney Dis 2001;37(1)(Suppl. 1),S137-S181.

42. Hind D., Calvert N., Mcwilliams R., et al, Ultrasonic locating devices for central venous cannulation: meta-analysis. BMJ 2003;327(7411),361.
43. Raad I.I., Hohn D.C., Gilbreath B.J., et al, Prevention of central venous catheter-related infections by using maximal sterile barrier precautions during insertion. Infect Control Hosp Epidemiol 1994;15(4 Pt 1),231-238.
44. Boyce J.M., Pittet D., Healthcare Infection Control Practices Advisory C; HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. Guideline for hand hygiene in health-care settings: recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HIPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. Am J Infect Control 2002;30(8),S1-S46.
45. Maki D.G., Ringer M., Alvarado C.J., Prospective randomised trial of povidone-iodine, alcohol, and chlorhexidine for prevention of infection associated with central venous and arterial catheters. Lancet 1991;338(8763),339-343.
46. Mimoz O., Pieroni L., Lawrence C., et al, Prospective, randomized trial of two antiseptic solutions for prevention of central venous or arterial catheter colonization and infection in intensive care unit patients. Crit Care Med 1996;24(11),1818-1823.
47. Bijma R., Girbes A.R., Kleijer D.J., Zwaveling J.H., Preventing central venous catheter-related infection in a surgical intensive-care unit. Infect Control Hosp Epidemiol 1999;20(9),618-620.
48. Ivy D.D., Calderbank M., Wagner B.D., et al, Closed-hub systems with protected connections and the reduction of risk of catheter-related bloodstream infection in pediatric patients receiving intravenous prostanoid therapy for pulmonary hypertension. Infect Control Hosp Epidemiol 2009;30(9),823-829.
49. Lai K.K., Safety of prolonging peripheral cannula and i.v. tubing use from 72 hours to 96 hours. Am J Infect Control 1998;26(1),66-70.
50. Gillies D., O'Riordan L., Wallen M., Morrison A., Rankin K., Nagy S., Optimal timing for intravenous administration set replacement. Cochrane Database Syst Rev 2005;4,CD003588.
51. Hooton T.M., Bradley S.F., Cardenas D.D., et al, Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2010;50(5),625-663.
52. Matthews S.J., Lancaster J.W., Urinary tract infections in the elderly population. Am J Geriatr Pharmacother 2011;9(5),286-309.
53. Smith P.W., Bennett G., Bradley S., et al, SHEA/APIC Guideline: infection prevention and control in the long-term care facility. Am J Infect Control 2008;36(7),504-535.

Aliatul de încredere pentru strategii terapeutice antiinfecțioase de succes



www.antibiotice.ro

Acestea sunt medicamente care se eliberează pe bază de prescripție medicală.
Acest material este destinat profesioniștilor din domeniul sănătății.

ISBN titlu 978-973-39-0847-0
ISBN v. 2 978-973-39-0877-7

Antibiotice a+